

**INDUCCIÓN ANESTÉSICA MULTIMODAL USANDO CISATRACURIO A
BAJAS DOSIS VERSUS INDUCCIÓN ENDOVENOSA.
COMPARACIÓN DE CONDICIONES DE INTUBACIÓN**

**ANA MILENA ÁLVAREZ ACUÑA
OLGA NATALIA LÓPEZ OTERO**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
POSTGRADO EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN
BUCARAMANGA
2011**

**INDUCCIÓN ANESTÉSICA MULTIMODAL USANDO CISATRACURIO A
BAJAS DOSIS VERSUS INDUCCIÓN ENDOVENOSA
COMPARACIÓN DE CONDICIONES DE INTUBACIÓN**

**ANA MILENA ÁLVAREZ ACUÑA
OLGA NATALIA LÓPEZ OTERO**

Tesis de investigación para optar por el título de Especialista en Anestesiología
y Reanimación

**Director e Investigador Principal
HÉCTOR HUGO TORRES WILCHES**
Especialista en Anestesiología y Reanimación

**CO- DIRECTOR Y ASESOR EPIDEMIOLÓGICO
HÉCTOR JULIO MELÉNDEZ FLÓREZ**
Especialista en Anestesiología y Reanimación Intensivista. Epidemiólogo

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
POSTGRADO EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN
BUCARAMANGA
2011**

*A mi Mami por su paciencia, consejos, amor y apoyo incondicional durante estos tres años.
A mi Jeansito por amarme, esperarme y apoyarme de manera permanente y desinteresada para cumplir esta meta profesional.*

Olga Natalia.

*A mi hija Lina María y mis padres, este triunfo
Por su amor y espera incondicional.
A todos quienes creen que lo imposible se puede.
Ana Milena.*

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	16
1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	17
1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
1.2 HIPÓTESIS INVESTIGATIVA	17
1.3 JUSTIFICACIÓN	17
1.4 OBJETIVOS	18
1.4.1 Objetivo General	18
1.4.2 Objetivos Específicos	18
2. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	19
2.1 CISATRACURIO	19
2.2 MONITORÍA DE LA RELAJACION NEUROMUSCULAR	20
2.3 INTUBACIÓN SIN RELAJANTE NEUROMUSCULAR	22
2.4 INTERACCIONES DE AGENTES INHALADOS CON RELAJANTES NEUROMUSCULARES	23
2.5 CONDICIONES DE INTUBACIÓN	23
3. MATERIALES Y MÉTODOS	26
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	26
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	26
3.2.1 Criterios de inclusión	26
3.2.2 Criterios de exclusión	26
3.3 TAMAÑO DE MUESTRA	27
3.4 TÉCNICA DE MUESTREO (ALEATORIZACIÓN)	28
3.5 FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE PACIENTES	28
3.6 METODOLOGÍA Y TÉCNICA DE INDUCCIÓN	28
3.6.1 Premedicación	29
3.6.2 Grupo intervenido	29
3.6.3 Grupo control	29
3.6.4 Medicamentos utilizados	30
3.6.5 Manejo del enmascaramiento	30
3.6.6 Monitoreo del paciente	30
3.6.7 Manejo de la medicación de rescate	31
3.6.8 Registro de eventos durante la inducción anestésica	31
3.7 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	31
3.7.1 Variable resultado	31
3.7.2 Variables independientes	32
3.7.3 Variables dependientes	33
3.8 PLAN DE ANÁLISIS	33
4. COMPONENTE ÉTICO	36
4.1 DESCRIPCIÓN	36
4.2 CONFLICTO DE INTERESES	36
5. COSTOS	37

	Pág.
6. DESARROLLO DE ACTIVIDADES	38
7. RESULTADOS	39
8. DISCUSIÓN	51
9. CONCLUSIONES	54
10. RECOMENDACIONES	55
BIBLIOGRAFÍA	56
ANEXOS	61

LISTA DE TABLAS

	Pág.
TABLA 1. Características basales de la población estudio	41
TABLA 2. Condiciones de intubación en los grupos de estudio	42
TABLA 3. Evaluación de condiciones de intubación en los grupos de estudio	42
TABLA 4. Variables que evalúan las condiciones de intubación en los grupos de estudio	44
TABLA 5. Condiciones de intubación según los grupos estudio y reacción a la inserción del tubo orotraqueal/insuflación del neumotaponador	44
TABLA 6. Comportamiento hemodinámico en la inducción anestésica en los grupos estudio	45
TABLA 7. Porcentaje de variación hemodinámica según los grupos estudio en la inducción anestésica	48
TABLA 8. Distribución de los pacientes de acuerdo a la respuesta del TOF al momento de la intubación orotraqueal	49

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes reclutados	40
Figura 2. Condiciones de intubación en los grupos de estudio	43
Figura 3. Evaluación de condiciones de intubación en los grupos estudio	43
Figura 4. Comportamiento de la presión arterial sistólica en la inducción anestésica en los grupos estudios	46
Figura 5. Comportamiento de la presión arterial media en la inducción anestésica en los grupos estudios	46
Figura 6. Porcentaje de variación de la presión arterial media en la inducción anestésica en los grupos estudio	47
Figura 7. Porcentaje de la presión arterial sistólica en la inducción anestésica en los grupos estudio	47
Figura 8. Comportamiento de la frecuencia cardiaca en los grupos estudio durante la inducción anestésica	48
Figura 9. Tiempo en lograr la recuperación espontánea de la relajación neuromuscular en los grupos estudio	50

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO A. Evaluación de condiciones de intubación	61
ANEXO B. Clasificación American Society of Anaesthesiologists (ASA)	63
ANEXO C. Asignación de pacientes aleatorizada por bloques de cuatro	64
ANEXO D. Secuencia de la inducción en el tiempo	65
ANEXO E. Formato de recolección de datos	66
ANEXO F. Validez interna base de datos	68
ANEXO G. Consentimiento informado	69
ANEXO H. Lista de abreviaturas	73

RESUMEN

TÍTULO: INDUCCIÓN ANESTÉSICA MULTIMODAL USANDO CISATRACURIO A BAJAS DOSIS VERSUS INDUCCIÓN ENDOVENOSA. COMPARACIÓN DE CONDICIONES DE INTUBACIÓN. ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO*

AUTOR: ANA MILENA ÁLVAREZ ACUÑA, OLGA NATALIA LÓPEZ OTERO**

PALABRAS CLAVES: CONDICIONES DE INTUBACIÓN, CISATRACURIO, INDUCCIÓN MULTIMODAL, REVERSIÓN ESPONTÁNEA, INTUBACIÓN TRAQUEAL.

Descripción: Con el objetivo de evaluar la eficacia de la inducción anestésica agregando sevoflurane al 2 % con 1 dosis efectiva 95 (DE₉₅) de cisatracurio comparado con la inducción endovenosa para lograr condiciones de intubación orotraqueal clínicamente aceptables, se diseñó este ensayo clínico controlado, triplemente enmascarado. **Métodos:** Se aleatorizaron 216 pacientes al grupo intervenido y grupo control. Se evaluaron condiciones de intubación como clínicamente aceptables o no aceptables, según el consenso de Copenhague. 108 pacientes fueron asignados a técnica de inducción multimodal y 108 pacientes a técnica de inducción endovenosa. 210 pacientes fueron analizados. **Resultados:** En el grupo intervenido se encontraron 102 pacientes (96.2%) con condiciones de intubación clínicamente aceptables comparado con 101 pacientes (97.14%). No hubo diferencia significativa entre los grupos. De los 210 pacientes del estudio, 125 pacientes alcanzaron la reversión espontánea del relajante neuromuscular. El tiempo en minutos transcurrido hasta lograr la recuperación espontánea de la relajación neuromuscular fue menor en el grupo intervenido que en el grupo control con 55.5min (IC 95% 51.1–60) y 85.6 min. (IC 95% 79,7–91,6) respectivamente. (p=0.000). Se presentó en el grupo control una reacción de hipersensibilidad. **Conclusiones:** La técnica de inducción multimodal con 1 DE₉₅ de cisatracurio es una técnica segura que brinda condiciones de intubación clínicamente aceptables, con tiempos cortos de reversión espontánea del relajante neuromuscular. En base a éstos resultados recomendamos la técnica de inducción multimodal en cirugía ambulatoria.

* Tesis de investigación para optar por el título de Especialista en Anestesiología y Reanimación.

** Especialización en Anestesiología y Reanimación. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de cirugía. Director: Héctor Hugo Torres Wilches.

SUMARY

TITLE: INDUCTION OF MULTIMODAL ANAESTHESIA USING LOW DOSE CISATRACURIUM VERSUS INTRAVENOUS INDUCTION. INTUBATING CONDITIONS. CLINICAL RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL^{*,*}

AUTHOR: ANA MILENA ÁLVAREZ ACUÑA, OLGA NATALIA LÓPEZ OTERO^{**}

^{**}.

KEY WORDS: INTUBATING CONDITIONS, CISATRACURIUM, MULTIMODAL INDUCTION, SPONTANEOUS RECOVERY, TRACHEAL INTUBATION.

Description: With the aim to evaluate the efficiency of anaesthesia induction with sevoflurane at 2% with one dose of cisatracurium (1 ED₉₅) compared with the intravenous induction of anaesthesia to achieve clinically accepted conditions for orotracheal intubation, a triple blind controlled clinical test was designed. **Methods:** 216 patients were randomly allocated to an intervention group and a control group. The clinically accepted and non accepted conditions for orotracheal intubation were reviewed, following an international consensus conference in Copenhagen. 108 patients were randomly allocated to the multimodal induction technique and 108 patients to the intravenous induction technique of anaesthesia. 210 patients were analyzed. **Results:** In the intervention group 102 patients (96.2%) were found with clinically accepted conditions for intubation compared to 101 patients (97.14%) in the control group. There was no significant difference in the groups. From the 210 patients from the study, 125 patients reached the spontaneous recovery of the blocking neuromuscular. The time in minutes up to reach the spontaneous recovery of relaxant neuromuscular was less in the intervention group 55.5min (CI 95% 51.1–60) vs. 85.6 min. (CI 95% 79.7–91.6) in the control group, respectively. In the control group had a patient with hypersensitivity reaction. **Conclusions:** The multimodal induction technique with cisatracurium 1ED₉₅ is safe and offers clinically acceptable conditions for orotracheal intubation with shorter times of spontaneous recovery of the neuromuscular relaxant. Taking into consideration these results we recommend the technique of multimodal induction in ambulatory surgery.

* Project for achieving the grade of specialist of Anaesthesiology and Reanimation.

** Specialization in Anaesthesiology and Reanimation. Industrial University of Santander. Faculty of Health. Medicine School. Surgery Department. Tutor: Héctor Hugo Torres Wilches.

INTRODUCCIÓN

La introducción de los relajantes neuromusculares (RNMs) produjo un cambio en la práctica anestésica, facilitando la intubación orotraqueal y brindando relajación en el campo quirúrgico¹.

Sin embargo, ha sido una preocupación constante la presentación de posibles eventos adversos cardiovasculares (arritmias, taquicardia, bradicardia, hipotensión), respiratorios (broncoespasmo), reacciones alérgicas^{2,3} y relajación residual. Cuando esta última no es detectada oportunamente, puede generar depresión respiratoria, aspiración de contenido gástrico e hipoxemia, poniendo en riesgo la vida del paciente⁴.

La búsqueda de la eliminación de estos eventos adversos ha conducido a través de la historia al desarrollo de nuevos RNMs, avances en su monitoreo cuantitativo y nuevas técnicas de inducción^{5,6,7,8,9}.

Se han descrito técnicas de inducción sin RNM (relajante neuromuscular), logrando condiciones de intubación clínicamente aceptables, con posible morbilidad laríngea en el paciente^{10,11,12}.

Con este panorama, surge la necesidad de establecer una técnica de inducción anestésica en pacientes que requieren intubación orotraqueal (IOT) que permita: lograr condiciones de intubación clínicamente aceptables, alcanzar una recuperación completa de la relajación neuromuscular (rRNM) y mínima morbilidad para el paciente.

1 AGUIRRE ARAS, J., et al. Cisatracurio. En: ALVAREZ GOMEZ, J.A., et al. Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva. 2ª ed. Madrid: Arán ediciones, 2000. p. 343-348.

2 MERTES, Paul Michel; LAXENAIRE, Marie-Claire and ALLA, François. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. En: Anesthesiology. 2003. vol. 99,536-545.

3 LAXENAIRE, Marie-Claire. Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reaction. Fourth multicenter survey. En: Annales Francaises D' Anesthesie et de Reanimation. 1999.vol.18, p.796-809.

4 AGUIRRE ARAS, J., Op. Cit. p. 343-348.

5 ERHAN, Elvan, et al. Propofol - not thiopental or etomidate – with remifentanyl provides adequate intubating conditions in the absence of neuromuscular blockade. En: Canadian journal of anaesthesia. 2003. vol.50, p.108–115.

6 SAMAR, Taha, et al. Propofol is superior to thiopental for intubation without muscle relaxants. En: Canadian journal of anaesthesia. 2005. vol. 52, p.249–253.

7 DURMUS, Mahmut, et al. Remifentanyl with thiopental for tracheal intubation without muscle relaxants. En: Anesthesia and analgesia. 2003. vol. 96, p.1336-1339.

8 JOO, Hwan S.; PERKS, William J. and BELO, Susan E. Sevoflurane with remifentanyl allows rapid tracheal intubation without neuromuscular blocking agents. En: Canadian journal of anaesthesia. 2001. vol. 48, p.646-650.

9 COLLINS, Linda; PRENTICE, James and VAGHADIA, Himat. Tracheal intubation of outpatients with and without muscle relaxants. En: Canadian journal of anaesthesia. 2000. vol. 47, p.427–432.

10 MENCKE, Thomas, et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation. En: Anesthesiology. 2003. vol. 98, p.1049-1056.

11 MENCKE, Thomas, et al. Does the timing of tracheal intubation of neuromuscular monitoring decrease laryngeal injury? A randomized, prospective controlled trial. En: Anesthesia and analgesia. 2006. vol.102, p.306-312.

12 DOMINO, Karen B., et al. Airway injury during anesthesia. En: Anesthesiology. 1999. vol. 91, p.1703-1711

1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia de la inducción anestésica agregando sevoflurane al 2% con 1 DE₉₅ de cisatracurio comparado con la inducción endovenosa para lograr condiciones de intubación orotraqueal clínicamente aceptables?

1.2 HIPÓTESIS INVESTIGATIVA

Se logran mejores condiciones de intubación con la técnica de inducción anestésica multimodal adicionando Sevoflurane al 2% con 1 DE₉₅ de cisatracurio comparado con la inducción endovenosa con 2 DE₉₅ de cisatracurio para lograr condiciones de intubación clínicamente aceptables.

1.3 JUSTIFICACIÓN

El papel de los RNMs en cirugía, está sustentado por las indicaciones de su uso en la práctica anestésica tradicional, facilitando la intubación endotraqueal y brindando condiciones de relajación en el campo quirúrgico.

Uno de los inconvenientes de utilizar los RNMs, es la posibilidad de la relajación residual¹³. Sin embargo, gracias al desarrollo de técnicas para monitorización de la rRNM, se ha logrado su administración de forma más segura, permitiendo la detección de bloqueo neuromuscular residual y objetivando la necesidad de reversión del mismo.

Estudios experimentales soportan la interacción sinérgica entre agentes anestésicos inhalatorios y RNMs^{14, 15, 16, 17}. Observaciones clínicas sugieren que al utilizar sevoflurane más cisatracurio con dosis menores de 2 DE₉₅ se logran condiciones de intubación aceptables.

En la revisión bibliográfica realizada a Enero de 2009 (Dynamed, Smart, Image base, Journal @ Ovid, Hinari, Up to Date, Doyma, BD Proquest, Ebsco Host, ASTM, Web of Science, Elsevier, Science Online, Pubmed, Chochraine y Scielo) encontramos estudios que apoyan la hipótesis de investigación. Grundmann et al. evidencian un bloqueo neuromuscular más profundo con la co-inducción desflurane y rocuronio, comparado con isoflurane y rocuronio y

13DEBAENE, Bertrand, et al. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. En: Anesthesiology. 2003. vol. 98,p. 1042-1048.

14MATTIAS, Paul, et al. Characterization of the interactions between volatile anesthetic and neuromuscular blockers at the muscle nicotinic acetylcholine receptor. En: Anesthesia and analgesia. 2002. vol. 9,p. 362-367.

15DILGER, James P., et al. Evidence for direct actions of general anesthetics on an ion channel protein. En: Anesthesiology. 1994. vol. 81, p. 431-442.

16PÉRÉON, Yann, et al. The effects of desflurane on the nervous system: from spinal cord to muscles. En: Anesthesia and analgesia. 1999. vol.89, p. 490-495.

17KELLY, Robert E., et al. Depression of neuromuscular function in a patient during desflurane anesthesia. En: Anesthesia and analgesia. 1993. vol.76, p.868-871

TIVA-rocuronio. Soltész et al. encuentran que la co-inducción de anestesia con desflurane y 1 DE₉₅ de rocuronio es suficiente para obtener condiciones de intubación buenas a excelentes^{18, 19}. No encontramos ningún estudio que utilice sevoflurane y una DE₉₅ de cisatracurio evaluando condiciones de intubación.

Con las observaciones clínicas descritas y conociendo que el agente inhalatorio de menor coeficiente de partición sangre/gas y menor pungencia es el sevoflurane, y el RNM de mayor predictibilidad y menos efectos adversos es el cisatracurio, proponemos estudiar la efectividad de la técnica de inducción anestésica multimodal agregando sevoflurane al 2% 1 DE₉₅ de cisatracurio para lograr condiciones de IOT clínicamente aceptables, acortando el tiempo de relajación hasta la recuperación espontánea, reduciendo o eliminando así la necesidad de la reversión farmacológica, lo que nos permite evitar en gran medida los efectos y complicaciones secundarias al uso de agentes anticolinérgicos y anticolinesterásicos.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo General. Evaluar las condiciones de intubación de la técnica de inducción anestésica multimodal adicionando sevoflurane al 2% con 1DE₉₅ de cisatracurio, versus la técnica de inducción endovenosa con 2 DE₉₅ de cisatracurio.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Determinar si hay diferencias significativas en las condiciones de intubación en los grupos de estudio.
- Comparar el comportamiento hemodinámico con las técnicas de inducción evaluadas en los grupos de estudio.
- Describir la relación entre las condiciones de intubación con el monitoreo de rRNM al momento de la laringoscopia en los grupos de estudio.
- Evaluar si hay diferencia significativa en el tiempo de reversión espontánea en los grupos de estudio.
- Describir la incidencia de eventos adversos durante la inducción anestésica en los grupos del estudio.

¹⁸ GRUNDMANN, U.; MENDKE, T. AND FUCHS-BUDER, T. Onset properties of rocuronium during co-induction of anaesthesia with desflurane and isoflurane or total intravenous anaesthesia. En: Clinical drug investigation. 2000. vol. 20, p.351-355.

¹⁹ SOLTÉSZ, Stefan, et al. Co- induction of anaesthesia with desflurane improves intubating conditions after low-dose rocuronium. En: Clinical drug investigation. 2001. vol.21, p. 409-414.

1. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

El uso de los RNMs en anestesia está documentado desde hace 70 años²⁰, revolucionando la práctica anestésica, reduciendo los requerimientos de hipnóticos, opioides y agentes inhalados, logrando mejores condiciones de intubación y garantizando la inmovilidad del paciente durante la realización de cirugías complejas²¹. Sin embargo, su administración se ha asociado a eventos adversos y morbilidad postoperatoria^{22, 23, 24}.

Cuando la rRNM es requerida en cirugía, los RNMs no despolarizantes de acción intermedia, por tener un perfil farmacológico más seguro, constituyen la opción más adecuada, con la desventaja de su complicación más común: la relajación residual^{25,26,27,28}, llevando a sucesos como hipoxemia, aumento del riesgo de broncoaspiración, entre otros²⁹.

2.1 CISATRACURIO

El cisatracurio, RNM no despolarizante, es uno de los diez isómeros del atracurio, siendo cuatro a seis veces más potente que este último^{30, 31, 32}. Brinda gran estabilidad cardiovascular y hemodinámica, menor riesgo de broncoespasmo y rash cutáneo por liberar menor cantidad de histamina hasta con 8 DE₉₅ (DE₉₅, dosis efectiva 95, es la dosis de un RNM que produce una disminución del 95% de la fuerza de contracción o la amplitud del electromiograma en el músculo aductor del pulgar tras la estimulación del nervio cubital)^{33,34}. Su eliminación por vía de Hoffman, dependiente de pH y temperatura, hace que pueda ser usado en pacientes con enfermedad renal o hepática, brindándole un perfil farmacológico sin ser afectadas su eliminación y su predictibilidad por situaciones relacionadas con el compromiso de diferentes órganos.

²⁰NAGUIB, Mohamed y LIEN, Cynthia A. Farmacología de los miorelajantes y sus antagonistas. En: MILLER, Ronald D. Miller Anestesia. 6 ed. Madrid: Elsevier Churchill Livingstone. 2005. p.481-572.

²¹DONATI, François. Muscle relaxants: a clinical update. En: Canadian journal of anaesthesia. 2003. vol. 50, p.1-4.

²²CUTTER, Thomas W. What is the role of neuromuscular blocking drugs in ambulatory anesthesia? En: Current opinion in anaesthesiology. 2002. vol. 15, p.635-639.

²³BEVAN, David R. Complications of muscle relaxants. En: Seminars in anesthesia. 1995. vol.14, p.63-70.

²⁴POLLARD, Brian J. Neuromuscular blocking agents and reversal agents. En: Anaesthesia and intensive care medicine. 2005. vol.6, p.189-192.

²⁵DEBAENE, Bertrand, et al. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. En: Anesthesiology. 2003. vol. 98, p. 1042-1048.

²⁶BEVAN, David R. Complications of muscle relaxants. En: Seminars in anesthesia. 1995. vol.14, p.63-70.

²⁷POLLARD, Brian J. Op.Cit. p.189-192.

²⁸BEVAN, David R. Neuromuscular blocking drugs: onset and intubation. En: Journal of clinical anesthesia. 1997. vol.9, p.36S-39S.

²⁹BEVAN, David R. Op.. Cit.. vol.14, p.63-70.

³⁰POLLARD, Brian J. Op. Cit. p.189-192

³¹BEVAN, David R. Op. Cit. p.36S-39S.

³²LEUWER, Martin. Do we need muscular blockers in ambulatory anaesthesia? En: Current opinion in anaesthesiology. 2000. vol. 13, p. 625-629.

³³NAGUIB, Mohamed y LIEN, Cynthia A. Op. Cit. p.481-572.

³⁴LEUWER, Martin. Op. Cit. p. 625-629.

Se han recomendado dosis de cisatracurio de 2 a 3 DE₉₅ para lograr una condición de intubación clínicamente aceptable en pacientes sometidos a anestesia^{35, 36, 37, 38}.

Kim et al determinaron que con 2 DE₉₅ de cisatracurio el tiempo de inicio del bloqueo muscular en la laringe es de 2.7 minutos (IC 95% 2.2-3.2), contra 3.9 (IC 95% 3.0–4.8) minutos en el aductor del pulgar (IC 95% 3.0–4.8)³⁹. Además determinaron la DE₉₅ para la laringe en 68.8 microgramos por kilogramo de peso (µg/Kg) y de 45.6 µg/Kg para el aductor del pulgar, lo que coincide con la descripción del comportamiento de los RNMs en los diferentes grupos musculares del cuerpo, con una mayor resistencia de los músculos de la laringe, pero una latencia y recuperación más rápidas con respecto a los músculos de la periferia como el aductor del pulgar en la muñeca.

Lo anterior soporta la idea de esperar por lo menos 3 minutos y el uso de una sola DE₉₅ de cisatracurio para intentar la IOT, buscando una potenciación con el agente inhalatorio (sevofluorane), comparando con el comportamiento de 2 ED₉₅ con inducción endovenosa, que se sabe no potencia el efecto del RNM, idea propuesta en nuestro estudio.

Por su seguridad y predictibilidad, consideramos que el cisatracurio es un agente RNM ideal, al momento de proponer una técnica de inducción que nos permita disminuir los efectos adversos de los RNMs descritos.

2.2 MONITORÍA DE LA RELAJACIÓN NEUROMUSCULAR

Existe una amplia variación de la respuesta clínica de cada paciente a la administración de RNM, generando la inquietud por la investigación y el uso de la monitoría clínica de la función neuromuscular.

Actualmente hay diferentes métodos cuantitativos para estimar el grado de rRNM como: la electromiogramiografía, aceleromiografía, fonomiografía y mecanomiografía^{40, 41, 42}.

³⁵ NAGUIB, Mohamed y LIEN, Cynthia A.Op. Cit. p.481-572.

³⁶ LEUWER, Martin. Do we need muscular blockers in ambulatory anaesthesia? En: Current opinion in anaesthesiology. 2000. vol. 13, p. 625-629.

³⁷ KIROV, K., et al. Comparison of the neuromuscular blocking effect of cisatracurium and atracurium on the larynx and the adductor pollicis. En: Acta anaesthesiologica scandinavica. 2004. vol. 48, p. 577-581.

³⁸ RIMANIOL, J.M; KERSUZAN, Y. and DUVALDESTIN, P. Intubating conditions using cisatracurium after induction of anaesthesia with thiopentone. En: Anaesthesia. 1997. vol. 52, p.998-1014.

³⁹ KIM, K.S.; CHUNG, C.W. and SHIN W.J. Cisatracurium neuromuscular block and adductor pollicis and the laryngeal adductor muscles in humans. En: British journal of anaesthesia. 1999. vol. 83, p. 483-484.

⁴⁰ CLAUDIUS, Casper and VIGY-MOGENSEN, Jorgen. Aceleromyography for use in scientific and clinical practice. En: Anesthesiology. 2008. vol.108, p. 1117-1140.

⁴¹ HEMMERLING, Thomas M. and LE, Nhien. Brief Review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. En: Canadian journal of anaesthesia. 2007. vol. 54, p.58-71.

⁴² MURPHY, Glenn S., et al. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. En: Anesthesiology. 2008. vol. 109, p.389-398.

La fonomiografía, mide sonidos de baja frecuencia originados en la fibra muscular al contraerse. La amplitud de onda de sonido se correlaciona con la fuerza de contracción muscular. Tiene buena correlación con la mecanomiografía y la aceleromiografía, pero no con la electromiografía^{43, 44, 45}.

La electromiografía registra la señal eléctrica generada por el potencial de acción de un músculo inervado cuando hay una estimulación nerviosa. Este método de monitoria resulta impráctico, dado la complejidad técnica para su uso^{46, 47, 48}.

La mecanomiografía, el gold estándar de la monitoría de la relajación neuromuscular (MRNM), resulta un método técnicamente dispendioso para su utilización en el ámbito clínico⁴⁹.

La aceleromiografía, es el dispositivo más accesible y fácil de usar en la práctica anestésica sin evidencia suficiente para confirmar que pueda ser comparable con la mecanomiografía⁵⁰. Sin embargo, la utilización rutinaria de este método ha logrado disminuir la incidencia de relajación residual postoperatoria siendo la única estrategia aceptada para ser utilizada en el escenario clínico^{51, 52, 53}.

En la práctica anestésica, la MRNM nos permite evaluar el grado de rRNM para ofrecerle al cirujano las mejores condiciones de relajación durante el acto operatorio y evaluar la relajación residual al final de la cirugía, con el objetivo de disminuir la morbilidad y optimizar las intervenciones farmacológicas^{54, 55, 56}.

⁴³ CLAUDIUS, Casper and VIGY-MOGENSEN, Jorgen. Aceleromyography for use in scientific and clinical practice. En: Anesthesiology. 2008. vol.108, p. 1117-1140.

⁴⁴ HEMMERLING, Thomas M. and LE, Nhien. Brief Review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. En: Canadian journal of anaesthesia. 2007. vol. 54, p.58-71.

⁴⁵ MURPHY, Glenn S., et al. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. En: Anesthesiology. 2008. vol. 109, p.389-398.

⁴⁶ CLAUDIUS, Casper and VIGY-MOGENSEN, Jorgen. Op. Cit. p. 1117-1140.

⁴⁷ HEMMERLING, Thomas M. and LE, Nhien. Op. Cit. p.58-71.

⁴⁸ MURPHY, Glenn S., et al. Op. Cit. p.389-398.

⁴⁹ HEMMERLING, Thomas M. and LE, Nhien. Op. Cit. , p.58-71.

⁵⁰ Ibid. p.58-71.

⁵¹ MURPHY, Glenn S., et al. Op. Cit. p.389-398.

⁵² BRULL, Sorin J. and MURPHY, Glenn S. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. En: Anesthesia and analgesia. 2010. vol. 111, p. 120-128.

⁵³ BRULL, Sorin J. and MURPHY, Glenn S. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. En: Anesthesia and analgesia. 2010. vol. 111, p. 129-140.

⁵⁴ CUTTER, Thomas W. Op. Cit. p.635-639.

⁵⁵ BEVAN, David R. Op. Cit. p.63-70.

⁵⁶ POLLARD, Brian J. Op. Cit. p.189-192.

El músculo aductor del pulgar, fácilmente accesible, es frecuentemente usado para la monitoría de la recuperación de la relajación^{57, 58, 59, 60, 61}. Al momento de la intubación, la monitoría del aductor del pulgar no refleja el grado de bloqueo laríngeo y diafragmático, ya que el pico del efecto de los RNMs es más temprano en estos grupos musculares, que en los grupos musculares más periféricos⁶².

Se ha descrito que la monitoria del músculo superciliar, se relaciona más estrechamente con la relajación de los músculos aductores laríngeos, pero aún se está estandarizando su uso con este propósito^{63, 64, 65, 66, 67, 68}.

2.3 INTUBACIÓN SIN RELAJANTE NEUROMUSCULAR

Diversos estudios evalúan las condiciones de IOT con técnica de inducción sin RNM^{69, 70, 71, 72, 73}, presentando varias limitantes: la ausencia de evaluación de la morbilidad laríngea asociada y utilización de diferentes escalas para la medición de condiciones de intubación.

Con referencia a la morbilidad relacionada con la intubación sin RNM, Mencke et al. encontraron en su estudio, con la técnica de inducción sin RNM para IOT una incidencia de 44% de pacientes con ronquera y 42% de lesiones de

⁵⁷ HERMMELING, Thomas M. and DONATI, François. Neuromuscular blockade at the larynx, the diaphragm and the corrugator supercilii muscle: a review. En: Canadian journal of anaesthesia. 2003. vol. 50, p.779-794.

⁵⁸ BRULL, Sorin J. and SILVERMAN, David G. Neuromuscular monitoring and clinical applications: what to do, when, and why? En: Seminars in anesthesia, perioperative medicine and pain. 2002. vol. 21, p.104-119.

⁵⁹ DEBAENE, Bertrand, et al. Monitoring the onset of neuromuscular block at the orbicularis oculi can predict good intubating conditions during atracurium-induced neuromuscular block. En: Anesthesia and analgesia. 1995. vol. 80, p. 360-363.

⁶⁰ PLAUD, Benoit; DEBAENE, Bertrand and DONATI, François. The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. En: Anesthesiology. 2001. vol. 95, p.96-101.

⁶¹ HEMMERLING, Thomas M., et al. Simultaneous determination of neuromuscular block at the larynx, diaphragm, adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii muscles. En: British journal of anaesthesia. 2000. vol. 85, p. 856-860.

⁶² NAGUIB, Mohamed y LIEN, Cynthia A. Farmacología de los miorrelajantes y sus antagonistas. En: MILLER, Ronald D. Miller Anestesia. 6 ed. Madrid: Elsevier Churchill Livingstone. 2005. p.481-572.

⁶³ KELLY, Robert E., et al. Op. Cit. p.868-871

⁶⁴ HERMMELING, Thomas M. and DONATI, François. Neuromuscular blockade at the larynx, the diaphragm and the corrugator supercilii muscle: a review. En: Canadian journal of anaesthesia. 2003. vol. 50, p.779-794.

⁶⁵ BRULL, Sorin J. and SILVERMAN, David G. Neuromuscular monitoring and clinical applications: what to do, when, and why? En: Seminars in anesthesia, perioperative medicine and pain. 2002. vol. 21, p.104-119.

⁶⁶ DEBAENE, Bertrand, et al. Monitoring the onset of neuromuscular block at the orbicularis oculi can predict good intubating conditions during atracurium-induced neuromuscular block. En: Anesthesia and analgesia. 1995. vol. 80, p. 360-363.

⁶⁷ PLAUD, Benoit; DEBAENE, Bertrand and DONATI, François. The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. En: Anesthesiology. 2001. vol. 95, p.96-101.

⁶⁸ HEMMERLING, Thomas M., et al. Simultaneous determination of neuromuscular block at the larynx, diaphragm, adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii muscles. En: British journal of anaesthesia. 2000. vol. 85, p. 856-860.

⁶⁹ ERHAN, Elvan, et al. Op. Cit. p.108-115.

⁷⁰ SAMAR, Taha, et al. Op. Cit. p.249-253.

⁷¹ DURMUS, Mahmut, et al. Op. Cit. p.1336-1339.

⁷² JOO, Hwan S.; PERKS, William J. and BELO, Susan E. Op. Cit. p.646-650.

⁷³ COLLINS, Linda; PRENTICE, James and VAGHADIA, Himat. Op. Cit. p.427-432.

cuerdas vocales comparado con la técnica de inducción contra 16% y 8% respectivamente, con la técnica de inducción con RNM⁷⁴.

Sin embargo, en un estudio posterior, Mencke et al, evidenciaron que la intubación traqueal en la intensidad máxima del bloqueo neuromuscular no fue asociada con una disminución en la injuria de cuerdas vocales⁷⁵.

Lo anterior, reafirma la necesidad de uso de RNM en la inducción anestésica para garantizar condiciones de intubación y disminuir la morbilidad laríngea.

2.4 INTERACCIONES DE AGENTES INHALADOS CON RELAJANTES NEUROMUSCULARES

Desde hace muchos años son conocidas las interacciones de los anestésicos inhalatorios con la respuesta del músculo estriado a la estimulación. Los agentes volátiles potencian de un 20-50% el efecto de los RNMs^{76 77 78 79}, explicado por la disminución de sus dosis y prolongación tanto de la duración de acción del relajante como de la recuperación del bloqueo⁸⁰. La magnitud de esta potenciación depende de varios factores como el tiempo de exposición a agentes inhalatorios, su coeficiente de partición sangre/gas y la concentración empleada⁸¹.

Teniendo en cuenta que la interacción de los anestésicos con los RNMs es farmacodinámica, se han propuesto mecanismos para la dilucidar esta correlación, dentro de los que se incluyen: 1. Efecto central sobre las motoneuronas alfa y las sinapsis interneuronales, 2. Inhibición de los receptores postsinápticos nicotínicos de la acetilcolina y 3. Aumento de la actividad antagonista por el lugar receptor^{82 83 84 85 86}.

2.5 CONDICIONES DE INTUBACIÓN

La evaluación de las condiciones de intubación es esencialmente subjetiva. Sin embargo, el uso de escalas permite la estandarización de su evaluación.

En las guías para la buena práctica en investigación clínica en estudios farmacodinámicos de RNM consignados en la revisión "Good clinical research

⁷⁴ MENCKE, Thomas, et al. Op. Cit. p.1049-1056.

⁷⁵ MENCKE, Thomas, et al. Op. Cit. p.306-312.

⁷⁶ MATTIAS, Paul, et al. Op. Cit.,p. 362-367.

⁷⁷ DILGER, James P., et al. Op. Cit. p. 431-442.

⁷⁸ PÉREON, Yann, et al. Op. Cit. p. 490-495.

⁷⁹ KELLY, Robert E., et al. Op. Cit. p.868-871

⁸⁰ SOLTÉSZ, Stefan, et al. Op. Cit. p. 409-414.

⁸¹ NAGUIB, Mohamed y LIEN, Cynthia A. Op. Cit. p.481-572.

⁸² DEBAENE, Bertrand, et al. Op. Cit. p. 1042-1048.

⁸³ MATTIAS, Paul, et al. Op. Cit. p. 362-367.

⁸⁴ DILGER, James P., et al. Op. Cit.p. 431-442.

⁸⁵ PÉREON, Yann, et al. Op. Cit. p. 490-495.

⁸⁶ NAGUIB, Mohamed y LIEN, Cynthia A.Op. Cit.. p.481-572.

practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: The Stockholm revision”^{87 39}, se recomienda la evaluación cualitativa de las condiciones de intubación que incluyen los siguientes parámetros: Laringoscopia, posición y/o movimiento de cuerdas vocales y reacción a la inserción del tubo orotraqueal (TOT) y/o insuflación del neumotaponador.

Cada una de estas variables tiene la siguiente categorización:

VARIABLE EVALUADA	CLASIFICACIÓN		
	FÁCIL	REGULAR	DIFÍCIL
LARINGOSCOPIA †	FÁCIL	REGULAR	DIFÍCIL
POSICIÓN Y/O MOVIMIENTO DE LAS CUERDAS VOCALES	ABIERTAS	INTERMEDIAS O CON MOVIMIENTO	CERRADAS
REACCIÓN A LA INSERCIÓN DEL TOT Y/O INSUFLACIÓN DEL NEUMOTAPONADOR	NINGUNA	LIGERA □	VIGOROSA O SOSTENIDA ¥

Adaptado de: FUCHS-BUDER, T., et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. En: Acta anaesthesiologica scandinavica. 2007. vol. 51, p.789-808.

† Laringoscopia

Fácil: Mandíbula relajada no hay resistencia a la inserción de la hoja del laringoscopio.

Regular: Mandíbula no completamente relajada, ligera resistencia a la inserción de la hoja del laringoscopio.

Difícil: Pobre relajación mandibular, resistencia activa del paciente a la laringoscopia.

□ Uno a dos movimientos o contracciones de menos de 5 segundos de duración.

¥ Mas de 2 contracciones y/o movimientos de más de 5 segundos de duración.

Según la categorización de las variables descritas se pueden clasificar las condiciones de intubación en: Excelentes, buenas o pobres por definición:

Condiciones de intubación excelentes: (Debe tener todas las siguientes características): Laringoscopia fácil, cuerdas vocales abiertas y ninguna reacción a la inserción del TOT / insuflación del neumotaponador.

⁸⁷ FUCHS-BUDER, T., et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. En: Acta anaesthesiologica scandinavica. 2007. vol. 51, p.789-808.

Condiciones de intubación buenas: (Debe tener al menos una de las siguientes características y ninguna característica de condición de intubación pobre): Laringoscopia regular, cuerdas vocales en posición intermedia y reacción ligera con la inserción del TOT / insuflación del neumotaponador.

Condiciones de intubación pobres: (Debe tener al menos una de las siguientes características): Laringoscopia difícil, cuerdas vocales cerradas y reacción vigorosa o sostenida con la inserción del TOT / insuflación del neumotaponador.

A su vez, las condiciones de intubación son clasificadas en **condiciones de intubación clínicamente aceptables** (condiciones de intubación excelentes o buenas) y **clínicamente no aceptables** (condiciones de intubación pobres). (Ver anexo A).

CONDICIONES DE INTUBACIÓN EXCELENTES	Todas las variables son excelentes
CONDICIONES DE INTUBACIÓN BUENAS	Todas las variables son excelentes o buenas
CONDICIONES DE INTUBACIÓN POBRES	La presencia de una única variable listada bajo “pobre”
CONDICIONES DE INTUBACIÓN ACEPTABLES	Condiciones de intubación excelentes o buenas
CONDICIONES DE INTUBACIÓN NO ACEPTABLES	Condiciones de intubación pobres

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Para evaluar la eficacia de la técnica de inducción anestésica multimodal adicionando sevoflurane al 2% con 1 DE₉₅ de cisatracurio, comparado con la inducción endovenosa para lograr condiciones de intubación clínicamente aceptables, se realiza un ensayo clínico controlado, aleatorizado y triplemente enmascarado.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Para propósito de la presente Investigación Científica se define:

- **POBLACIÓN REFERENCIA:** Pacientes usuarios de los servicios de salud del Hospital Universitario de Santander.
- **POBLACIÓN BLANCO:** Pacientes candidatos para cirugía durante el periodo comprendido entre Abril de 2009 y Junio de 2010.
- **POBLACIÓN ELEGIBLE:** Pacientes clasificados por la American Society of Anaesthesiologists (ASA) como 1 y 2, con edades entre los 18 y 55 años (Ver anexo B).
- **POBLACIÓN ESTUDIO:** Pacientes elegibles que fueron sometidos a anestesia general con IOT que cumplieron los criterios de inclusión.

3.2.1 Criterios de Inclusión

- Pacientes con edad de 18 a 55 años.
- Pacientes de género femenino o masculino.
- Pacientes con clasificación ASA 1 o 2.
- Pacientes que fueron programados para cirugía de manera electiva o urgente.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio mediante firma del consentimiento informado.

3.2.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes con predictores de vía aérea difícil como: Mallampati III y IV, distancia metón-tiroides menor de 6.5 centímetros, distancia mentón-orquilla esternal menor de 12 centímetros, apertura oral menor de 4 centímetros y vía aérea difícil conocida.
- Pacientes con historia de abuso de drogas o alcohol.
- Pacientes con alto riesgo de broncoaspiración, definido por: historia de enfermedad de reflujo gastroesofágico, hernia hiatal, ayuno menor de 8 horas, cirugía previa del tracto digestivo alto o cualquier otra situación que hiciera prever estómago lleno.

- Pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a los medicamentos utilizados en el estudio.
- Pacientes con consumo actual de medicamentos que puedan alterar la farmacocinética y farmacodinamia de los relajantes neuromusculares (aminoglucósidos, anticonvulsivantes).
- Pacientes con contraindicaciones para el empleo de medicamentos del estudio.
- Pacientes con diagnóstico o sospecha de enfermedad renal, coronaria y/o valvular, neurológica, psiquiátrica, muscular o hepática.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con índice de masa corporal mayor de 30 kg/m².

3.3 TAMAÑO DE MUESTRA

Son pocos los estudios que han valorado condiciones de intubación utilizando cisatracurio como RNM^{88, 89}. Littlejohn et al, evaluaron condiciones de intubación a diferentes dosis de cisatracurio 0.1, 0.15 y hasta 0.2 miligramos por kilo de peso (mg/Kg). En el grupo de pacientes con dosis de cisatracurio de 0,1 mg/Kg, intubados a los 2 minutos de su aplicación, se obtuvieron condiciones de intubación aceptables en el 67% de los pacientes⁹⁰. Este es el único estudio publicado a la fecha, que valora condiciones de intubación con dosis de cisatracurio a 0.1 mg/Kg, dosis empleada en nuestra investigación.

Pretendiendo alcanzar condiciones de intubación aceptables en el 90% de los pacientes del grupo intervenido, se calcula el tamaño de muestra utilizando la fórmula de Fleiss (método asintótico), correspondiendo a un riesgo relativo (RR) de 1.34; con un nivel de significancia del 5% ($p < 0.05$) y estimando un poder del 80%, obteniendo un tamaño de muestra de 98 pacientes por grupo, para un total absoluto de 196, más el 10% por posibles pérdidas (19.6 pacientes), para un total neto de 215.6, ≈ 216 pacientes (108 por grupo).

$$n = n_i(k+1)$$

$$n_i = \frac{\left(Z_{1-\alpha/2} \sqrt{P(1-P)(1+1/k)} + Z_{1-\beta} \sqrt{\frac{P_c(1-P_c) + P_n(1-P_n)}{k}} \right)^2}{(P_c - P_n)^2}$$

$$y \bar{P} = (P_c + kP_n)/(k+1).$$

$$\alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.20$$

$$P_c = 0.67$$

$$RR = 1.34$$

$$K = 1 \text{ (Tasa de asignación entre los grupos), y a dos colas.}$$

$$P_n = (0.67) (1.34) = 0.9$$

⁸⁸ RIMANIOL, J.M; KERSUZAN, Y. and DUVALDESTIN, P. Intubating conditions using cisatracurium after induction of anaesthesia with thiopentone. En: Anaesthesia. 1997. vol. 52, p.998-1014.

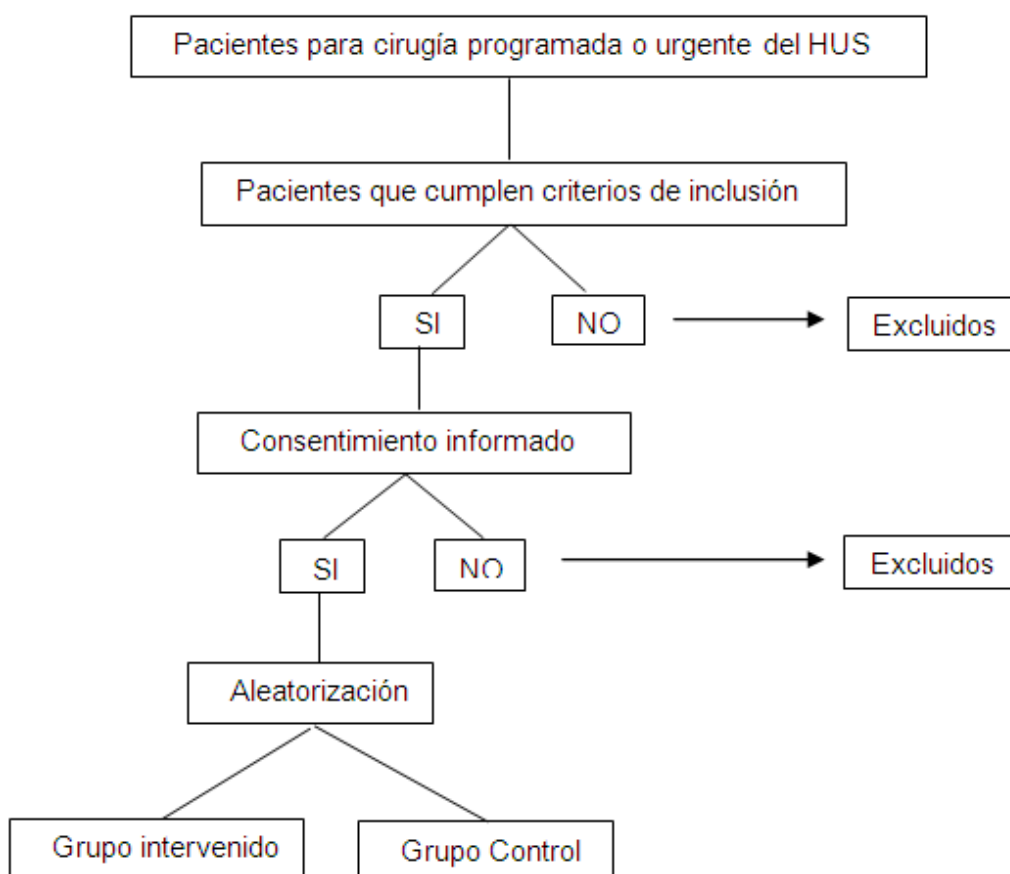
⁸⁹ LITTLEJOHN, I.H., et al. Intubating conditions following 1R CIS, 1' R CIS atracurium (51W89). A comparison with atracurium. En: Anaesthesia. 1995. vol. 50, p. 499-502.

⁹⁰ Ibid. p. 499-502.

3.4 ALEATORIZACIÓN

La distribución de los grupos (grupo intervenido= A, grupo control =B) se hace con asignación aleatorizada por bloques de cuatro, de acuerdo a la generación de números aleatorios por computador, antes de la recolección del tamaño de la muestra. (Ver anexo C).

3.5 FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE PACIENTES



3.6 METODOLOGÍA Y TÉCNICA DE INDUCCIÓN

Cada paciente que cumpla con los criterios de inclusión y se encontrara exento de criterios de exclusión se aleatoriza a uno de los dos grupos de estudio: Grupo Intervenido (con la técnica de inducción multimodal) y grupo control (con la técnica de inducción endovenosa).

Los pacientes se aleatorizan y su asignación es conocida por los investigadores al ingreso a la sala de quirófano mediante un sobre opaco y sellado, externamente marcado con el número secuencial del tamaño de la muestra e internamente con la asignación correspondiente al grupo intervenido (A) o grupo control (B).

3.6.1 Premedicación. Los pacientes reciben premedicación no farmacológica. A su llegada a la sala de quirófano y antes de inducción anestésica reciben una carga de 500cc de lactato de ringer para prehidratación por presentar un ayuno previo de 8 horas y minimizar el riesgo de hipotensión durante la inducción.

Los dos grupos de estudio son:

3.6.2 Grupo Intervenido (A). Recibe inducción anestésica con Sevoflurane al 2% con flujo de oxígeno a 5 litros por minuto sin previa impregnación del circuito, suministrado de forma inhalatoria por máscara facial con sellamiento hermético al paciente hasta el momento de la intubación. Simultáneamente, al suministro del sevoflurane, se aplica fentanil a dosis de 4 ug/kg (aplicado en 30 segundos). Dos minutos después, cisatracurio (aplicado en menos de 5 segundos) a 1 DE₉₅ (0.05 mg/kg). Un minuto después tiopental 5 mg/kg (aplicado en menos de 20 segundos). Cuando el paciente presente apnea se inicia ventilación manual asistida (8-10 ventilaciones por minuto) con oxígeno al 100% a 5 litros por minuto manteniendo el dial del vaporizador de sevoflurane en 2%. (Ver anexo D).

3.6.3 Grupo Control (B). Inducción anestésica con fentanil a 4 ug/kg (aplicado en 30 segundos); conjuntamente se inicia suministro de oxígeno a 5 litros por minuto por máscara facial con sellamiento. Dos minutos después, cisatracurio (aplicado en menos de 5 segundos) a 2 ED₉₅ (0.1 mg/kg). Un minuto después tiopental a 5 mg/kg (aplicado en menos de 20 segundos). Cuando el paciente presente apnea se inicia ventilación manual asistida (8-10 ventilaciones por minuto) con oxígeno al 100% a 5 litros por minuto (Ver anexo D).

Los investigadores realizan la inducción anestésica, y a su juicio se utiliza cánula orofaríngea para la ventilación del paciente.

Cinco minutos desde el inicio de la inducción y tres minutos después de la aplicación del cisatracurio, en los dos grupos, un experto en el manejo de la vía aérea al que se llamó "laringoscopista" (anestesiólogo o residente de III año de anestesiología y reanimación) realiza la IOT del paciente con laringoscopio con hoja número 3 tipo Machintosh. Se intuba con TOT 7.0 m.m ó 7.5m.m para género femenino 8.0m.m o 8.5mm para género masculino a consideración del anestesiólogo. Se insufla el neumotaponador con el volumen de aire suficiente para producir el mínimo escape del tubo.

El laringoscopista, quien permanece fuera de la sala de quirófano sin conocer la técnica de inducción y la aleatorización del paciente, ingresa a la sala cumplidos los 5 minutos de la inducción anestésica. Una vez terminada la laringoscopia, IOT y fijación del TOT, el investigador explica claramente la variable a evaluar y le pregunta al laringoscopista por: laringoscopia (fácil, regular o difícil), posición de cuerdas vocales (abiertas, intermedias o cerradas) y reacción a la inserción del TOT e insuflación del neumotaponador (ninguna, ligera o vigorosa). El investigador consigna las respuestas en el formato de

recolección de datos, determinando la presencia de condiciones de intubación excelentes, buenas o pobres; y a su vez, clasificando los hallazgos en condiciones de intubación aceptables y no aceptables, cumpliendo los criterios recomendados en la revisión “Good Clinical Research Practice in Pharmacodynamic Studies of Neuromuscular Blocking Agents II: The Stockholm”.^{91 39} (Ver anexo A y E).

3.6.4 Medicamentos utilizados en la inducción anestésica. Los medicamentos empleados en la presente investigación son: sevoflurane (sevorane) de Abott, cisatracurio (Nimbium) molécula original de GlaxoSmithKline conservando la cadena de frío (2-8 grados centígrados) para el almacenamiento y transporte hasta el momento de su aplicación. Fentanil (Fentanyl) de Braun y Tiopental sódico de Sandoz.

3.6.5 Manejo del Enmascaramiento

PERSONAL	ENMASCARADO	FUNCIÓN
Laringoscopista	SI	✓ Ejecuta la laringoscopia. Evalúa las condiciones de intubación. ✓ Se llamará para la intubación a un anestesiólogo o residente de tercer año de anestesia que esté fuera de la sala de cirugía.
Investigadores	NO	✓ Ejecuta la inducción anestésica. Diligencia el consentimiento informado y el instrumento de recolección de datos.
Tutor Investigación	SI	✓ Conocimiento de la asignación de pacientes en caso de emergencias. (Desenmascaramiento). ✓ Análisis de los resultados ✓ Seguimiento investigación.
Paciente	SI	✓ Sujeto del estudio.
Asesor Epidemiológico	SI	✓ Verificación y análisis. Seguimiento investigación

3.6.6 Monitoreo del Paciente. Al ingreso a sala de cirugía cada paciente se monitoriza con: presión arterial no invasiva (presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media PAM)), oximetría de pulso, cardiovisoscopia, frecuencia cardíaca, capnografía, fonendoscopia, y monitoría cuantitativa de la rRNM.

⁹¹FUCHS-BUDER, T., et al. Op. Cit. p.789-808.

Se llevan a cabo los registros basales de las variables hemodinámicas: PAS, PAD, PAM y frecuencia cardíaca. Variables que se calculan mediante el promedio de tres tomas realizadas por 3 minutos.

Con el inicio de la inducción se programa el monitor de signos vitales, cada minuto para tomar PAS, PAD, PAM y se registra la saturación de oxígeno (SO₂), hasta 5 minutos post intubación.

Para la MRNM se utiliza el acelerómetro Organon TOF Watch® SX, calibrado un minuto después de la aplicación de fentanil. El tren de cuatro (TOF) se evalúa desde el momento de la intubación y hasta la reversión de la rRNM. (monitorizado por los investigadores). El sensor y electrodos del monitor se ubican en el miembro superior, del mismo lado de la venoclisis. La MRNM se realiza en el aductor del pulgar. La reversión farmacológica se realiza si el TOF al finalizar la cirugía es < 90% con neostigmina a dosis de 25 ug/ kg si el TOF es > 40% y 50 ug/kg si el TOF <40%, precedida de la administración de atropina a 20 ug/kg.⁹².

La presente investigación cumple las recomendaciones establecidas en la revisión Good Clinical Research Practice in Pharmacodynamic Studies of Neuromuscular Blocking Agents II: The Stockholm³⁹.

3.6.7 Manejo De La Medicación De Rescate. Si el anesthesiólogo de sala asignado al paciente encuentra imposible la intubación por pobres condiciones de intubación, ya fuera por laringoscopia difícil, o cuerdas vocales cerradas, se aplica 1 DE₉₅ de cisatracurio de rescate (0.05 mg/kg), y transcurridos dos minutos se realiza nuevamente la laringoscopia.

3.6.8 Registro De Eventos Durante La Inducción Anestésica. Se registran los eventos ocurridos durante la inducción anestésica, los cuales son manejados a criterio del anesthesiólogo asignado.

3.7 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

3.7.1 Variable Resultado. En nuestro estudio la variable resultado son las condiciones de intubación, las cuales se definen como aceptables y no aceptables cumpliendo los criterios recomendados en la revisión “Good Clinical Research Practice in Pharmacodynamic Studies of Neuromuscular Blocking Agents II: The Stockholm”.^{93 39} (Ver anexo A).

⁹² KOPMAN, A. F. and EIKERMANN, M. Antagonism of non-depolarising neuromuscular block: current practice. En: Anaesthesia. 2009. vol. 64(suppl.1), p. 22-30.

⁹³FUCHS-BUDER, T., et al. Op. Cit. p.789-808.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN
CONDICIONES DE INTUBACIÓN	Evaluada al momento de la intubación y clasificada como ACEPTABLES Y NO ACEPTABLES	Cualitativa, dependiente.

3.7.2 Variables Independientes

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN DE VARIABLES	NIVEL DE MEDICIÓN
Edad	Cronológica al momento de la cirugía, expresada en años.	Cuantitativa, continua.
Género	Clasificación fenotípica establecida por el investigador	Cualitativa, nominal
ASA	Clasificación del estado físico del paciente antes de la cirugía, descrita por la American Society of Anaesthesiologists	Discreta ordinal
Peso	Registrado en kilogramos.	Cuantitativa, continua numérica, de razón,
Talla	Registrada en metros	Cuantitativa, continua, de razón
Índice de masa corporal (IMC)	$IMC = \text{peso} / \text{talla}^2$	Cuantitativa, continua
Tensión arterial sistólica, diastólica y media basal	Valor del promedio de la toma cada minuto (por 3 minutos) con el paciente en reposo antes de la inducción	Cuantitativa, continua, de razón.
Frecuencia cardiaca basal	Valor del promedio de la evaluación cada minuto (por 3 minutos) antes de la inducción	Cuantitativa, continua, de razón.

3.7.3 Variables Dependientes

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN DE VARIABLES	NIVEL DE MEDICIÓN
Tensión arterial sistólica, diastólica y media minuto de la inducción	Medidas tomadas: iniciando la inducción, un minuto antes de la intubación, un minuto, y 5 minutos posterior.	Cuantitativa, continua, de razón.
Frecuencia cardíaca Minuto de la inducción	Evaluada un minuto antes de la intubación, un minuto, y 5 minutos posterior.	Cuantitativa, continua, de razón.
Grado de rRNM en el momento de realizar la intubación	Expresada en el equipo como porcentaje de la relación T4/T1 al momento de realizarse la intubación	Cuantitativa, continua, de razón.
Tiempo transcurrido desde la inducción hasta el momento de la reversión espontánea de la relajación neuromuscular.	Expresada en minutos desde el inicio de inducción hasta el momento de obtener en el TOF 90%	Cuantitativa, continua

rRNM = relajación neuromuscular

3.8 PLAN DE ANÁLISIS

La información registrada en los instrumentos de recolección de datos se digita por dos personas distintas en el programa estadístico de EpiData 3.1, posteriormente se realiza la validez interna y el análisis utilizando el paquete estadístico Stata 9.2 (Stata Corp., College Station, Texas, 2006) (Ver anexo F).

Las características poblacionales se describen usando medias y proporciones con sus respectivos intervalos de confianza, estimando la existencia de diferencias significativas antes del inicio de la aplicación del protocolo de investigación y de esta forma hacer los ajustes por las variables que puedan tener efecto de confusión o interacción con la variable resultado.

Asumiendo una distribución normal, la comparación de las características poblacionales de los dos grupos se analizan como muestras independientes con varianzas iguales entre sí (o al menos se pueden suponer iguales por la forma como se reclutan los pacientes de un mismo grupo poblacional antes de la aleatorización), para lo cual se utiliza la prueba t de dos muestras, como para todas las otras variables cuantitativas y chi cuadrado para variables discretas.

Se crean tablas de contingencia para condiciones de intubación “clínicamente aceptables” y “clínicamente no aceptables” con cada uno de los grupos.

Igualmente se comparan los porcentajes logrados de condiciones de intubación “excelentes” en cada grupo. Las condiciones de intubación como variable resultado se analizan con el riesgo relativo con su respectivo intervalo de confianza del 95% como medida de impacto, evaluando su significancia estadística mediante una prueba de Chi Cuadrado.

Para comparar el comportamiento hemodinámico entre los dos grupos se crean las siguientes variables:

Porcentaje de variación de la Frecuencia Cardíaca (FC) con relación a la FC basal (FCb):

% Variación de FC (-1) = 1 minuto antes de la IOT = $[FC (-1) - FCb] * 100 / FCb$

% Variación de FC (1) = 1 minuto después de la IOT = $[FC (1) - FCb] * 100 / FCb$

% Variación de FC (5) = 5 minutos después de la IOT = $[FC (5) - FCb] * 100 / FCb$

Porcentaje de Variación de la PAM con relación a la PAM basal (PAMB):

% Variación de PAM (-1) = 1 minuto antes de la IOT = $[PAM (-1) - PAMB] * 100 / PAMB$

% Variación de PAM (1) = 1 minuto después de la IOT = $[PAM (1) - PAMB] * 100 / PAMB$

% Variación de PAM (5) = 5 minutos después de la IOT = $[PAM (5) - PAMB] * 100 / PAMB$

Porcentaje de Variación de la presión arterial sistólica (PAS) con relación a la PAS basal (PASb):

% Variación de PAS (-1) = 1 minuto antes de la IOT = $[PAS (-1) - PASb] * 100 / PASb$.

% Variación de PAS (1) = 1 minuto después de la IOT = $[PAS (1) - PASb] * 100 / PASb$.

% Variación de PAS (5) = 5 minutos después de la IOT = $[PAS (5) - PASb] * 100 / PASb$.

Se considera clínicamente significativo un cambio de variación de FC, PAM y PAS mayor del 20% según las recomendaciones de la literatura⁹⁴. La variación del comportamiento hemodinámico desde 1 minuto antes de la intubación a 5 minutos después, se analiza con promedios utilizando la prueba t.

El grado del bloqueo neuromuscular monitorizado en el aductor del pulgar al momento de la IOT se evalúa asignando a los pacientes a una categoría ordinal de acuerdo a la respuesta al estímulo del TOF: 0, 1, 2, 3 respuestas, 4 respuestas sin porcentaje (debido a la debilidad de la cuarta respuesta), o

⁹⁴ PAGEL, Paul S., et al. Farmacología cardiovascular. En: MILLER, Ronald D. Miller Anestesia. 6 ed. Madrid: Elsevier Churchill Livingstone. 2005. p. 202.

TOF <40% o >40%, cuando el monitor arroja un porcentaje de la cuarta respuesta con relación a la primera (T4/T1)⁹⁵.

Este porcentaje se tiene en cuenta debido a que es el valor recomendado al momento de dosificar la reversión farmacológica de la RNM⁹⁶.

Estos datos se analizan mediante medida de resumen como porcentaje y se comparan entre los dos grupos mediante χ^2 . Además se analiza la posible relación que exista entre las condiciones de intubación y el grado de rRNM al momento de la IOT.

Para todas las pruebas el grado de significación estadística se fija como < 5%.

⁹⁵ KOPMAN, A. F. and EIKERMANN, M. Antagonism of non-depolarising neuromuscular block: current practice. En: Anaesthesia. 2009. vol. 64(suppl.1), p. 22-30.

⁹⁶ Ibid. p. 22-30.

4. COMPONENTE ÉTICO

4.1 DESCRIPCIÓN

Esta investigación sigue los principios éticos consignados en la Declaración de Helsinki 2008⁹⁷ y la normatividad nacional del Ministerio de Salud Resolución N. 008430 de octubre 4 de 1993, Título II, Artículo 11⁹⁸, de donde se clasifica el presente estudio, como una investigación con riesgo mayor que el mínimo, cumpliendo una asignación aleatoria de pacientes a esquemas de medicamentos con amplio margen terapéutico aprobados por el INVIMA.

Los riesgos inherentes a la intervención en estudio son los mismos riesgos de cualquier persona sometida a anestesia general: dificultad para ventilar e intubar, alergia medicamentosa, labilidad hemodinámica post inducción o intubación.

En el presente estudio prevalece el respeto a la dignidad, la protección de los derechos, la seguridad y bienestar del paciente. Se garantiza el secreto profesional. El investigador es consciente de suspender la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño para la salud del paciente. Los investigadores y el personal de salud de quirófano brindan atención médica inmediata ante cualquier incidente o complicación durante el acto anestésico. El ante-proyecto del trabajo de investigación es inicialmente evaluado por el comité de Postgrado de Anestesiología y Reanimación y posteriormente se aprueba por el Comité de Ética en Investigación Científica de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander.

Una vez aprobado, se inicia la recolección de datos con la autorización del paciente para participar en el estudio, mediante la firma del consentimiento informado, elaborado según las normas establecidas en la Resolución N.008430 de Octubre de 1993, artículo 14, 15 y 16 del Ministerio de Salud⁹⁹. (Ver anexo F).

4.2 CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores declaramos no tener conflicto de intereses.

⁹⁷ WORLD MEDICAL ASSOCIATION. Ethical principles for medical research involving human subjects. <<http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>> [citado en Seoul, Octubre 2008]

⁹⁸ COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD. Resolución 008430 (4, octubre, 1993). Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Santafé de Bogotá D.C.: El Ministerio, 1993. 12 p.

⁹⁹ Ibid. 12 p.

5. COSTOS

RUBROS	FUENTES			TOTAL
	HUS	UIS	Investigadores	
Personal de Planta	X			12521887
Personal científico		X		90800000
Personal digitación			x	892000
Alquiler de infraestructura	X			31104000
Licencia del Software			x	73750
Medicamentos	X			9716000
Equipos de uso propio			x	360000
Materiales	X			4726640
Material Bibliográfico		X		0
Papelería y útiles de Escritorio			x	175600
Divulgación y socialización de resultados				274000
			TOTAL	150643878

Fuente: Elaborado por los autores.

6. DESARROLLO DE ACTIVIDADES.

	SEGUNDO SEMESTRE 2008	PRIMER SEMESTRE 2009	SEGUNDO SEMESTRE 2009	PRIMER SEMESTRE 2010	SEGUNDO SEMESTRE 2010
Diseño de anteproyecto de investigación					
Aprobación del anteproyecto					
Recolección de pacientes					
Tabulación de los datos Resultados					
Análisis Elaboración de proyecto de investigación					
Sustentación tesis de grado					

7. RESULTADOS

Después de la aprobación del comité de ética interinstitucional del Hospital Universitario de Santander y la Universidad Industrial de Santander, se inició la recolección de pacientes durante un período de 15 meses (Abril de 2009 a Mayo 2010). Se recolectaron 216 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que aceptaron participar en la presente investigación, mediante la firma del consentimiento informado, constituyendo el total de la muestra calculada, con 108 pacientes por grupo de estudio, asignados aleatoriamente. De los 216 pacientes incluidos, se presentaron 6 pérdidas, cifra que se encuentra dentro del 10 % calculado para el estudio. Estos pacientes se consideraron como pérdidas por la dificultad para visualizar la anatomía de la vía aérea, que se hizo evidente a la laringoscopia sin previamente haberse encontrado criterios de vía aérea difícil. La distribución de las pérdidas fue: 3 pacientes en el grupo control (1 paciente con clasificación de cormack 2, 1 paciente cormack 3 y 1 paciente cormack 4) y 3 para el grupo intervenido (2 pacientes con cormack 2 y 1 paciente cormack 4), con una distribución final de 105 pacientes por grupo (Ver figura 1).

Se denominó grupo intervenido, al grupo que le correspondió ser manejado con la técnica propuesta con 1 sola ED95 de cisatracurio más sevoflurane al 2% y grupo control, al manejado con la técnica convencional con 2 ED95 de cisatracurio.

Características basales de los pacientes. No se presentaron diferencias significativas respecto a las características basales entre los dos grupos (Ver tabla 1), excepto por la edad ($p=0.026$), obligando a realizar un análisis estratificado y de regresión logística, descartando el efecto de confusión derivado de las diferencias encontradas, descartando la necesidad de ajustar por esta variable. La edad promedio del grupo intervenido fue de 31.9 años ($\pm$ DE 11 años) y la del grupo control de 35.4 años (DE 11.4 años), para un promedio de la población reclutada total de 33.7 años (DE 11.3 años), con un rango de edad entre 18 y 55 años.

FIGURA 1. Diagrama de flujo de pacientes reclutados

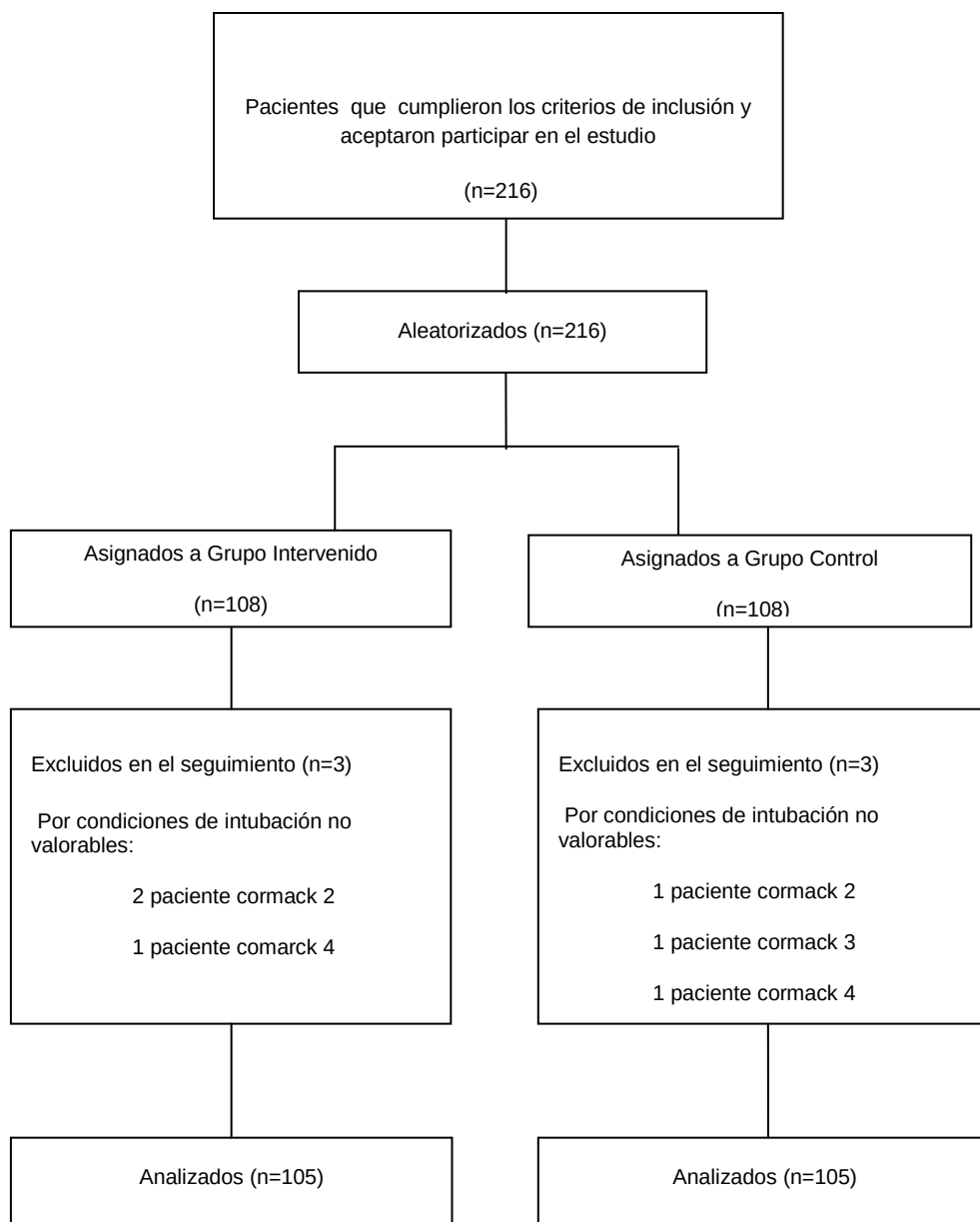


TABLA 1. Características basales de la población estudio

VARIABLE	GRUPO INTERVENIDO (N=105)	GRUPO CONTROL (N=105)	VALOR DE P
Edad (años)*	31.9±11	35.4 ±11.4	0.026
Género F/M (%)	36.2/63.8	43.8/56.2	0.26
ASA 1/2 (%)	68.6/31.4	62.9/37.1	0.38
Peso (kg)*	66.2±9.97	66.4±10.1	0.87
Talla (mts)*	1.65±0.1	1.64±0.09	0.51
IMC (kg/m ²)*	24.33±2.56	24.65±2.45	0.37
FC (latidos/min)*	78.098±15.3	79.59±18.62	0.80
PAS (mmHg)*	124.42±15.16	125.5±14.7	0.62
PAM (mmHg)*	98.62±12.3	99.7±13.11	0.55

*Datos presentados como promedio $\pm$ desviación estándar. El resto proporciones.

F/M (Femenino/Masculino), kg (Kilogramos) mt (metros). IMC (índice de masa corporal). FC (Frecuencia cardíaca). PAS (Presión arterial sistólica). PAM (presión arterial media) mmHg (milímetros de mercurio).

La relación de género fue de 1.5 hombres por 1 mujer (60% de hombres contra 40%, de mujeres), con una distribución uniforme entre los dos grupos.

La mayoría de los pacientes fueron reclutados en los servicios de cirugía plástica, cirugía general y de ortopedia (46%, 24% y 21%, respectivamente).

Condiciones de intubación. El resultado principal de nuestra investigación respecto a condiciones de intubación aceptables y no aceptables, no evidenció diferencias significativas entre los grupos, como tampoco lo hubo en su discriminación de condiciones excelentes, buenas o pobres. (Ver tabla 2 y 3, figuras 1 y 2)

TABLA 2. Condiciones de intubación en los grupos de estudio.

GRUPO	CONDICIONES DE INTUBACIÓN		
	ACEPTABLES	NO ACEPTABLES	TOTAL
Control	97.14% (102)	2.86% (3)	100% (105)
Intervenido	96.2% (101)	3.8% (4)	100% (105)
Total	96,7% (203)	3,3% (7)	100% (210)

Pearson χ^2 (1) = 0.1478 Pr = 0.701

Los resultados de las variables que fueron evaluadas para determinar las condiciones de intubación entre los grupos se muestran en la tabla 4.

Se encontraron condiciones de intubación no aceptables en el 3.8% del grupo intervenido y 2.86% en el grupo control. ($p=0.701$), con un RR para condiciones de intubación no aceptables en el grupo intervenido comparado con el control de 1.009 (IC 0.95% 0.96 -1.06). (Ver tabla 2) .En Todos los pacientes que tuvieron condiciones de intubación no aceptables se encontró reacción a la inserción de tubo traqueal e insuflación de neumotaponador, y solo 1 de ellos tuvo cuerdas vocales cerradas, que correspondió a un paciente del grupo control que necesitó dosis de rescate (Ver tabla 5).

TABLA 3. Evaluación de condiciones de intubación en los grupos de estudio

GRUPO	CONDICIONES DE INTUBACIÓN			TOTAL
	Excelentes %(n)	Buenas % (n)	Pobres % (n)	
Control	69.52 (73)	27.62 (29)	2.86 (3)	105
Intervenido	62.86 (66)	33.33 (35)	3.81 (4)	105
Total	66.19 (139)	30.48 (64)	3.33 (7)	210

Pearson χ^2 (2) = 1.0579 Pr= 0.589

Comportamiento hemodinámico. La respuesta hemodinámica durante la inducción mostró una disminución de la presión arterial (PAS y PAM) en los dos grupos al minuto previo a la IOT, con un incremento al minuto posterior a la IOT, sin alcanzar los valores basales, presentando un posterior descenso a los cinco minutos. (Ver tabla 6, figuras 3 y 4).

FIGURA 2. Condiciones de intubación en los grupos de estudio

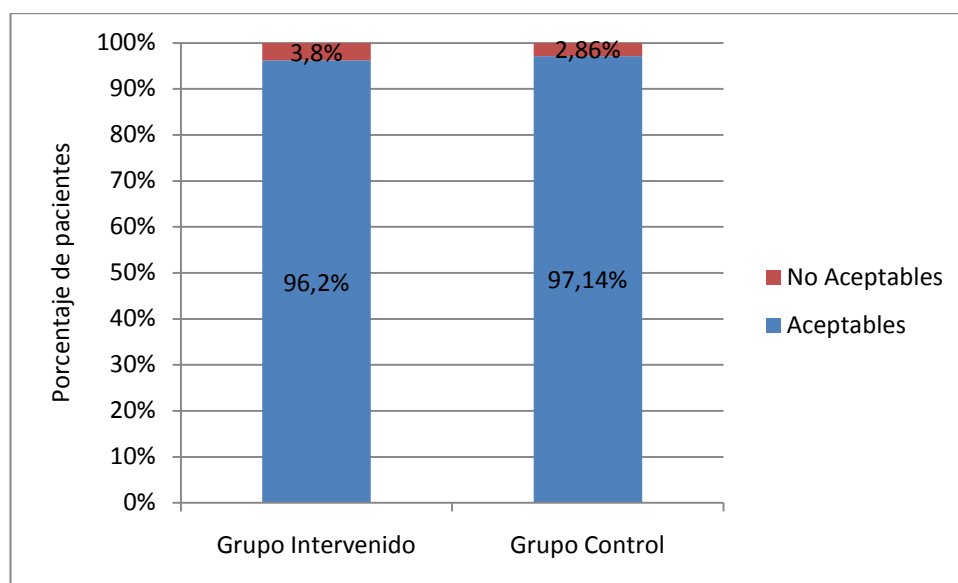
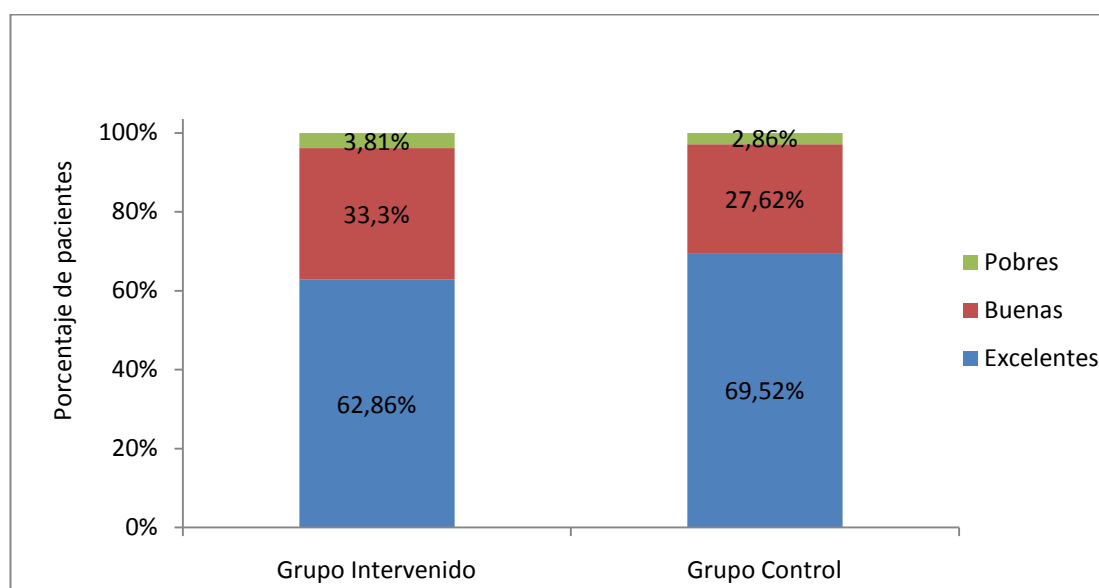


FIGURA 3. Evaluación de condiciones de intubación en los grupos de estudio



El porcentaje de variación de la PAS y de la PAM fue mayor en el grupo intervenido (Ver figuras 5 y 6), con un máximo descenso de las cifras de

Tensión Arterial Media (TAM) a los 5 minutos posteriores a la IOT, con -15,22% [IC (-18,2) – (-12,3)] en el grupo control, versus -22,56% [IC (-25) – (-20.1)] en el grupo intervenido (Ver tabla 7).

TABLA 4. Variables que evalúan las condiciones de intubación en los grupos de estudio

VARIABLE	GRUPO INTERVENIDO % (N)	GRUPO CONTROL % (N)	SIGNIFICANCIA
Laringoscopia			0.367
Fácil	87.6 (92)	91.4 (96)	
Regular	12.4 (13)	8.6 (9)	
Difícil	0	0	
Cuerdas Vocales			0.108
Abiertas	89.5 (94)	95.2 (100)	
Intermedias	10.48 (11)	3.8 (4)	
Cerradas	0	1 (1)	
Reacción a la inserción del TOT y/o insuflación del neumotaponador			0.866
Ausente	73.3 (77)	76.2 (80)	
Leve	22.9 (24)	21 (22)	
Vigoroso	3.8 (4)	2.8 (3)	

La frecuencia cardiaca presentó un comportamiento muy parecido entre los dos grupos, con mínima desviación de los valores basales, y sus valores promedios no fueron estadísticamente significativos. Se presentó una tendencia a la disminución de la FC a los 5 minutos de la IOT de 6% con relación a las cifras basales, comportamiento muy similar en ambos grupos. La variación de la FC solo fue significativa un minuto antes de la IOT, con un aumento del 4.25% en el grupo control versus 1.22% de disminución en el grupo intervenido (p=0.04). (Ver tabla 7, gráfica 7).

TABLA 5. Condiciones de intubación según los grupos estudio y reacción a la inserción del tubo orotraqueal/insuflación del neumotaponador

Variable↓	Grupo Control		Grupo Intervenido	
Reacción a la inserción del TOT/insuflación de neumotaponador	Condiciones de intubación aceptables		Condiciones de intubación aceptables	
	Si	No	Si	No
Ninguna	76.19% (80)		73.33% (77)	
Ligera	20.95% (22)		22.85% (24)	
Vigorosa/Sostenida		2.85% (3)		3.8% (4)

p=0.5979.

Condiciones de intubación y monitoreo de la relajación neuromuscular.

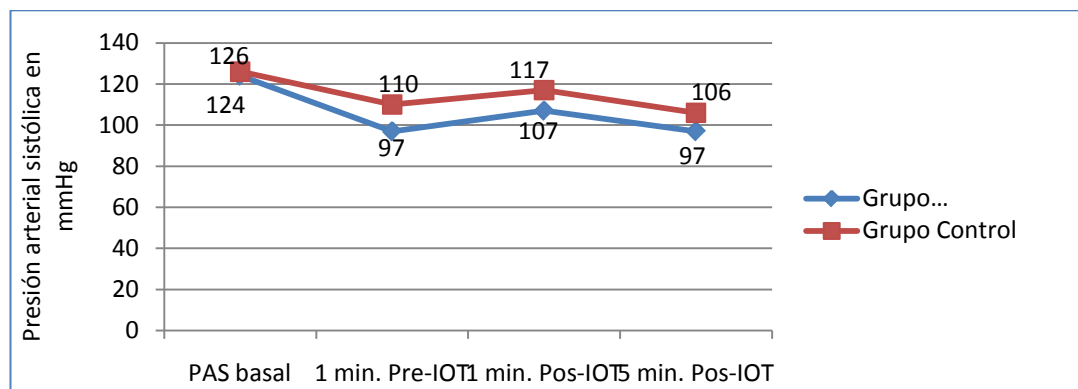
La relación entre condiciones de intubación y MRNM al momento de la IOT no presentó diferencias significativas en forma global, la mayoría de los pacientes de los dos grupos tuvieron TOF >40%. Sólo el 3.33% de los pacientes tuvieron condiciones de IOT no aceptables (n=7), todos con TOF mayores al 40%. El 79.31% de los pacientes tuvieron condiciones de intubación aceptables con TOF > 40%. La evaluación en las diferentes categorías no evidenció diferencias significativas según las condiciones de IOT. (Ver tabla 8).

TABLA 6. Comportamiento hemodinámico en la inducción anestésica en los grupos estudio

	Grupo Control	Grupo Intervenido	Significancia
Cifras Basales			
PAS	125.5	124.4	0.62
PAM	99.7	98.6	0.55
Frecuencia cardiaca	79.6	79	0.8
1 Minuto antes IOT			
PAS	110.3	97.2	0.0000
PAM	88.3	76.5	0.0000
FC	81	77.2	0.09
1 Minuto Pos-IOT			
PAS	116.7	106.9	0.0001
PAM	93.5	84.8	0.0000
Frecuencia cardiaca	81.5	79.3	0.37
5 Minutos Pos-IOT			
PAS	106.4	96.9	0.0000
PAM	83.8	75.6	0.0000
Frecuencia cardiaca	72.9	72.8	0.96

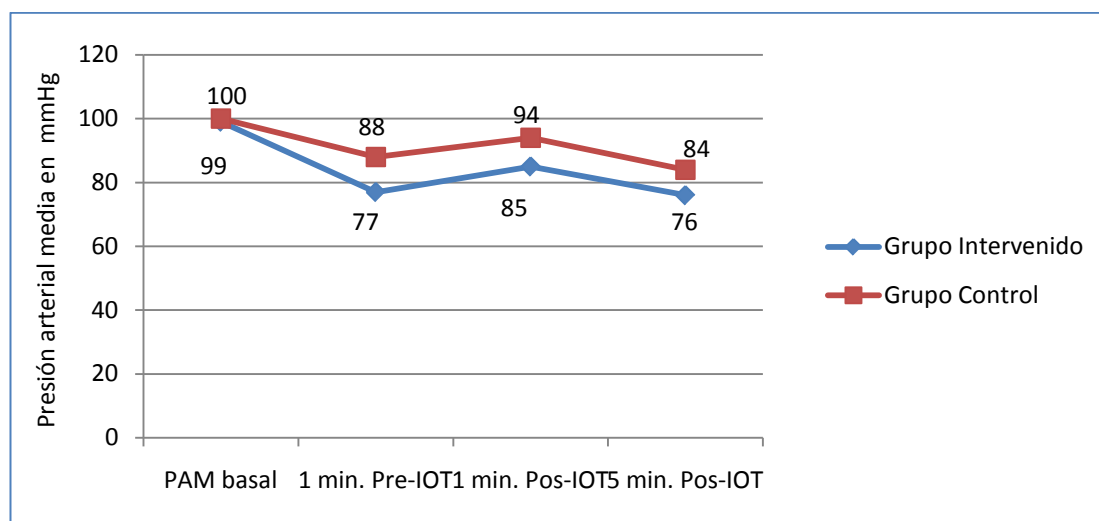
PAS= presión arterial sistólica, PAM= presión arterial media IOT= intubación orotraqueal Pos-IOT=posterior a la intubación orotraqueal. Fuente: Elaborado por los autores.

FIGURA 4. Comportamiento de la presión arterial sistólica en la inducción anestésica en los grupos estudios



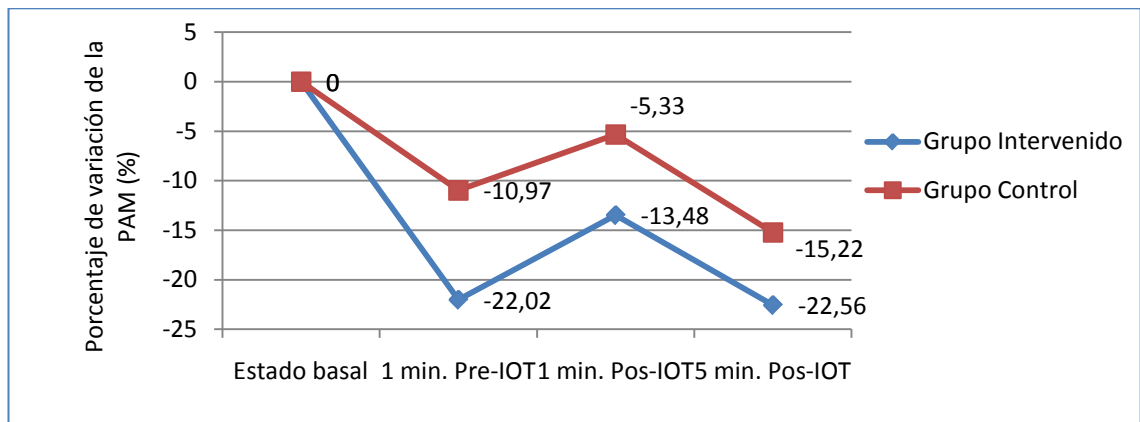
PAS basal = presión arterial sistólica basal, Pre-IOT= Pre intubación orotraqueal, Pos-IOT= posterior a la intubación orotraqueal.

FIGURA 5. COMPORTAMIENTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL MEDIA EN LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA EN LOS GRUPOS ESTUDIOS



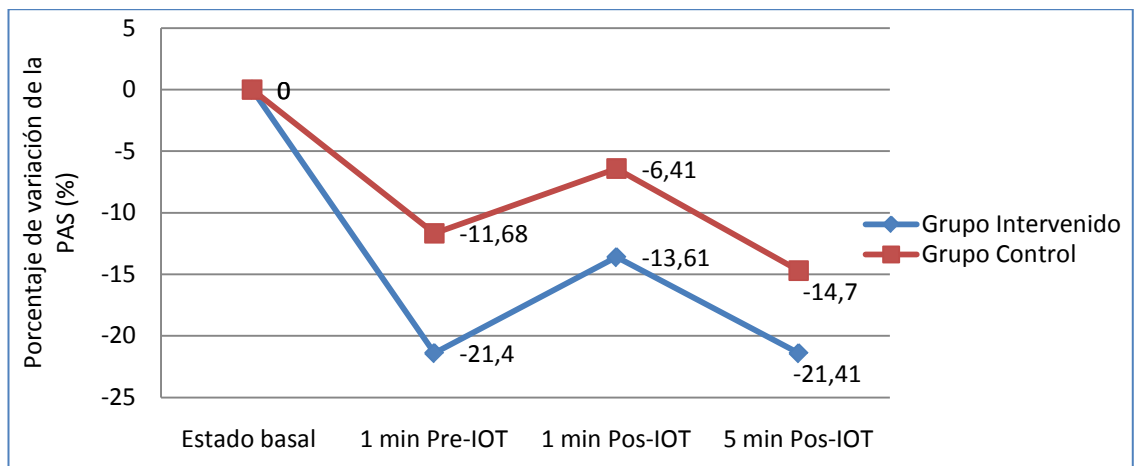
PAM basal = presión arterial media basal, Pre-IOT= Pre intubación orotraqueal, Pos-IOT= posterior a la intubación orotraqueal

FIGURA 6. Porcentaje de variación de la presión arterial media en la inducción anestésica en los grupos estudio



PAM basal = presión arterial media basal, Pre-IOT= Pre intubación orotraqueal, Pos-IOT= posterior a la intubación orotraqueal. Fuente: elaborado por los autores.

FIGURA 7. Porcentaje de variación de la presión arterial sistólica en la inducción anestésica en los grupos estudio



PAS basal = presión arterial sistólica basal, Pre-IOT= Pre intubación orotraqueal, Pos-IOT= posterior a la intubación orotraqueal. Fuente: elaborado por los autores.

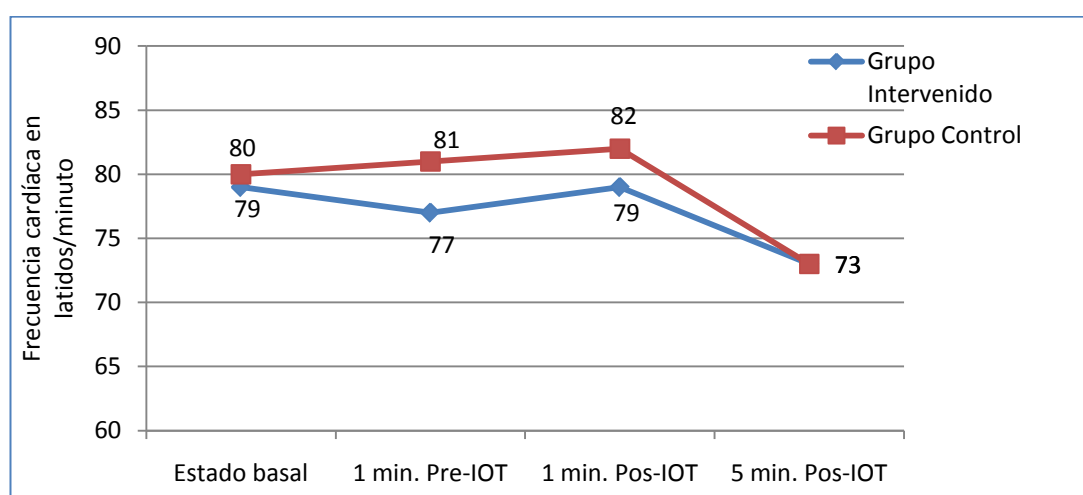
TABLA 7. Porcentaje de variación hemodinámica según los grupos estudio en la inducción anestésica

	GRUPO CONTROL	GRUPO INTERVENIDO	SIGNIFICANCIA
Variación	%	%	
1 Minuto antes IOT			
PAS	-11.68	-21.4	0.0000
PAM	-10.97	-22.02	0.0000
Frecuencia cardiaca	4.25	-1.22	0.04
1 Minuto Post-IOT			
PAS	-6.41	-13.61	0.0002
PAM	-5.33	-13.48	0.0002
Frecuencia cardiaca	4.84	1.48	0.225
5 Minutos Pos-IOT			
PAS	-14.7	-21.41	0.0001
PAM	-15.22	-22.56	0.0002
Frecuencia cardiaca	-6.28	-6.56	0.91

PAS basal = presión arterial sistólica, PAM,= presión arterial media, Pos-IOT= posterior a la intubación orotraqueal.

Reversión de la relajación neuromuscular. De los 210 pacientes del estudio, 125 alcanzaron la reversión espontánea de la rNM. La proporción de pacientes que alcanzaron la recuperación espontánea no tuvo diferencia significativa entre los dos grupos, con 54,4% (n=68) en el grupo intervenido y 45.6% (n=57) en el grupo control (p=0.159). Al evaluarse el tiempo en minutos transcurrido hasta lograr la recuperación espontánea, se encontró diferencias significativas siendo menor en grupo intervenido 55.5 minutos (IC 95% 51.1–60) vs 85.6 minutos (IC 95% 79,7–91,6) en el grupo control (p=0.000). (Ver figura 9).

FIGURA 8. Comportamiento de la frecuencia cardiaca en los grupos estudio durante la inducción anestésica



Pre-IOT= Pre intubación orotraqueal, Pos-IOT= posterior a la intubación orotraqueal.

Al realizar análisis estratificado sobre esta variable se evidenció diferencia significativa en el tiempo de recuperación espontánea de acuerdo al género del paciente, siendo mayor en el género femenino; 74,9 (IC 95% 68,3– 81,5), versus 65,5 minutos (IC 95% 59,6 – 71,5) en el masculino, con una diferencia en promedio de 9,4 minutos (IC 95% -18,4 – -0.41) $p = 0.04$ Hallazgo que será motivo de discusión.

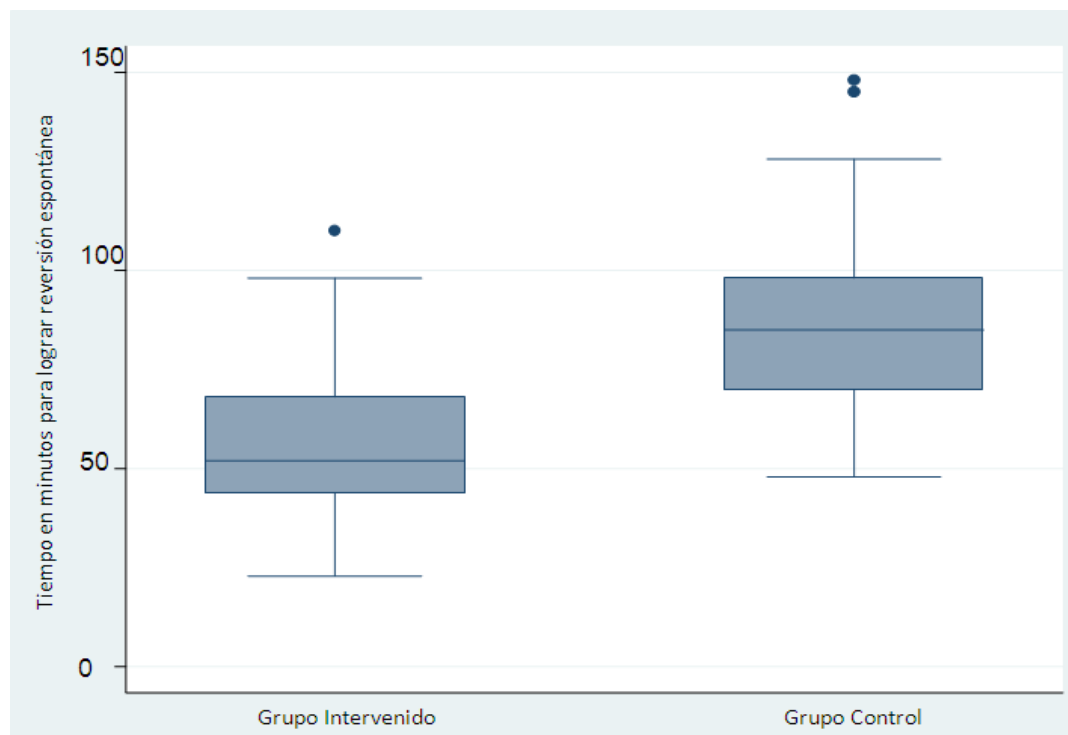
Eventos Adversos. Se registró un evento adverso posterior a la inducción anestésica en un paciente del grupo control, correspondiente a una reacción de hipersensibilidad, dada por rash cutáneo generalizado asociado a bradicardia e hipotensión, la cual requirió intervención farmacológica con atropina, con estabilidad hemodinámica posterior. En el grupo intervenido no se presentaron eventos adversos.

TABLA 8. Distribución de los pacientes de acuerdo a la respuesta del tof al momento de la intubación orotraqueal

Respuesta del TOF al momento de la intubación orotraqueal	CONDICIONES DE INTUBACIÓN	
	Aceptables (n)	No aceptables (n)
0 respuestas	1,97% (4)	0% (0)
1 respuesta	0,99% (2)	0% (0)
2 respuestas	1,48% (3)	0% (0)
3 respuestas	0,99% (2)	0% (0)
4 respuestas sin %	13,3% (27)	0% (0)
TOF $\leq$ 40%	1,97% (4)	0% (0)
TOF $>$ 40%	79,31% (161)	3.33% (7)
Total	96.67%(203)	3.33% (7)

$p = 0.936$.

FIGURA 9. Tiempo en lograr la recuperación espontánea de la relajación neuromuscular en los grupos estudio



8. DISCUSIÓN

Con el diseño de la presente investigación demostramos que se pueden lograr condiciones aceptables de IOT utilizando la técnica de inducción multimodal con sevoflurane al 2% y 1DE₉₅ de cisatracurio, de igual manera que con la técnica endovenosa utilizando 2DE₉₅ de cisatracurio; esto nos lleva a pensar que las condiciones de intubación logradas en el grupo intervenido sugieren la posibilidad de una interacción aditiva o sinérgica entre el agente inhalatorio y el RNM empleado.

La depresión de la función neuromuscular dada por los agentes inhalatorios es evidenciada en estudios clínicos e in vitro sólo hasta alcanzar el equilibrio del agente inhalatorio con el tejido muscular^{100, 101, 102, 103, 104, 105}. Son muy escasos los estudios encontrados en la literatura que evalúen la posible interacción entre los agentes inhalados y RNMs desde la inducción anestésica teniendo en cuenta las condiciones de intubación^{106, 107, 108, 109, 47, 48}. Estos estudios son realizados en población pediátrica, por lo tanto no extrapolables al escenario de nuestra investigación.

En cuanto al comportamiento hemodinámico el descenso de la PAM y PAS en el grupo intervenido mostró una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control; esta diferencia la interpretamos como clínicamente no relevante por la ausencia de intervención (farmacológica y no farmacológica), explicado probablemente por el grupo poblacional manejado y la carga de líquidos administrada previa a la inducción anestésica. Con lo anterior, y sumado a la ausencia de variaciones clínicamente significativas en la frecuencia cardíaca del grupo intervenido, podemos recomendar el uso de esta técnica de inducción al ofrecer estabilidad hemodinámica y adecuada protección neurovegetativa en pacientes con iguales características al de la población estudio.

Con relación al monitoreo de la RNM, no encontramos diferencias significativas en el TOF de acuerdo a las condiciones de IOT (aceptables / no aceptables). Al tener TOF mayor del 40% en los dos grupos, se evidenció condiciones de

¹⁰⁰ MATTIAS, Paul, et al. Op. Cit. p. 362-367.

¹⁰¹ DILGER, James P., et al. Op. Cit. p. 431-442.

¹⁰² PÉREON, Yann, et al. Op. Cit. p. 490-495.

¹⁰³ KELLY, Robert E., et al. Op. Cit. p.868-871

¹⁰⁴ WITHINGTON, Davinia E., et al. Potentiation of atracurium neuromuscular blockade by enflurane: time-course of effect. *En: Anesthesia and analgesia*. 1991. vol. 72, p. 469-473.

¹⁰⁵ WAUD, B.E. and WAUD, D.R. Effects of volatile anesthetics on directly and indirectly stimulated skeletal muscle. *En: Anesthesiology*. 1979. vol. 50, p.103-110.

¹⁰⁶ GRUNDMANN, U.; MENDKE, T. AND FUCHS-BUDER, T.Op. Cit. p.351-355.

¹⁰⁷ SOLTÉSZ, Stefan, et al. Op.. Cit. p. 409-414.

¹⁰⁸ STOUT R.G., et al. The effect of desflurane on rocuronium onset, clinical duration and maintenance requirements. *En: Acta Anaesthesiologica Belgica*. 2006. vol. 57(4), p. 349-353.

¹⁰⁹ SWEN J, et al. Interaction between nondepolarizing neuromuscular blocking agents and inhalational anesthetics. *En: Anesthesia and analgesia*. 1989. vol. 69, p.752 – 755.

intubación igualmente aceptables. Esto reafirma lo ya descrito en la literatura, donde el monitoreo de la relajación neuromuscular en el aductor del pulgar no se relaciona con el grado de bloqueo de los músculos de la laringe^{110, 111, 112}, otro argumento que explicaría este hallazgo sería que el bloqueo completo en la laringe y/o diafragma no necesariamente es un requisito para conseguir condiciones intubación aceptables¹¹³.

Con nuestra técnica de inducción multimodal conseguimos disminuir el tiempo de recuperación espontánea en 30 minutos en promedio, evitando la necesidad y riesgos inherentes al uso de agentes anticolinérgicos y anticolinesterásicos para la reversión farmacológica de la relajación neuromuscular. Otros beneficios que se podrían derivar en la práctica clínica serían el ahorro en costos de medicamentos y aumento en la disponibilidad de rotación de quirófano.

En el grupo intervenido no se presentaron reacciones adversas. Se presentó una reacción de hipersensibilidad en el grupo control inmediatamente posterior a la inducción anestésica, la cual requirió intervención farmacológica, sin que presentara complicaciones posteriores. Esta reacción de hipersensibilidad inmediata se clasifica en la escala de severidad clínica como una reacción grado III al presentar rash cutáneo, hipotensión y bradicardia^{114, 115}. No se tomaron muestras de suero del paciente al no disponer en nuestro medio de recursos para medición de niveles de histamina, alfa-triptasa e inmunoglobulina E, para posterior diferenciación en reacción anafiláctica o anafilactoide¹¹⁶.

Dentro de los medicamentos anestésicos, las reacciones de hipersensibilidad se han encontrado con mayor frecuencia asociadas a RNMs (en un 58,2%) y de éstas el cisatracurio con 0.6%, inferior a otros RNM como el rocuronio con 43.1%, succinilcolina 22.6% y el atracurio con 19%. Otros medicamentos asociados a estas reacciones en menor proporción son los hipnóticos en un 3,4%, dentro de ellos el tiopental con 16,7% y los opioides con 1,3%^{117, 118, 119}. Con lo anterior descrito no podemos descartar que la reacción de hipersensibilidad presentada en el paciente haya sido ocasionada por el cisatracurio, sin embargo, la probabilidad es muy baja. Lamentablemente en

¹¹⁰ DEBAENE, Bertrand, et al. Op. Cit. p. 360-363.

¹¹¹ PLAUD, Benoit; DEBAENE, Bertrand and DONATI, François. Op. Cit. p.96-101.

¹¹² HEMMERLING, Thomas M., et al. Op. Cit. p. 856-860.

¹¹³ NAGUIB, Mohamed y LIEN, Cynthia A. Op. Cit. p.481-572.

¹¹⁴ DEWACHTER, Pascale; MOUTON-FAIVRE, Claudie, and EMALA, Charles W. Anaphylaxis and anesthesia. Controversies and new insights. En: Anesthesiology. 2009. vol. 111, p. 1141-1150.

¹¹⁵ EDWARDS, Ralph and ARONSON, Jeffrey K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. En: The Lancet. 2000. vol. 356, p. 1255-1259.

¹¹⁶ DEWACHTER, Pascale; MOUTON-FAIVRE, Claudie, and EMALA, Charles W. Op. Cit., p. 1141-1150.

¹¹⁷ MERTES, Paul Michel; LAXENAIRE, Marie-Claire and ALLA, François. Op. Cit. p. 536-545.

¹¹⁸ MERTES, Paul-Michel and LAXENAIRE, Marie Claire. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. En: Minerva anesthesiologica. 2004. vol. 70, N.5, p. 285.291.

¹¹⁹ MERTES, Paul-Michel and LAXENAIRE, Marie Claire. Adverse reactions to neuromuscular blocking agents. En: Current allergy and asthma reports. 2004. vol. 4,p.7-16.

nuestra institución no contamos con las pruebas que nos permitan la identificación del agente causal¹²⁰.

Como valor agregado a la investigación se observó una diferencia significativa en el tiempo de recuperación espontánea de 9.4 minutos a favor del género masculino. Hay evidencia que el género afecta la farmacocinética y la farmacodinamia de los RNM de tipo aminoesteroideo¹²¹, poca información es disponible acerca del cisatracurio. Un estudio reportado en la literatura concluye que no hay diferencias de género en el inicio de acción y duración clínica de la relajación neuromuscular con cisatracurio¹²².

Sugerimos la realización de estudios que permitan dilucidar la relación que pueda tener el género con la duración de la relajación neuromuscular producida por el cisatracurio ante lo encontrado en la presente investigación.

¹²⁰ DEWACHTER, Pascale; MOUTON-FAIVRE, Claudie, and EMALA, Charles W. Op. Cit., p. 1141-1150.

¹²¹ XUE, F.S., et al. Dose-response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. En: Anesthesia and analgesia. 1997. vol. 85, p.667-671.

¹²² ADAMUS, M; GABRHELIK, T. and MAREK, O. Influence of gender on the course of neuromuscular block following a single bolus dose of cisatracurium or rocuronium. En: European journal of anaesthesiology. 2008. vol. 25, p. 589-595.

9. CONCLUSIONES

- No hubo diferencias significativas entre las condiciones de intubación entre las dos técnicas anestésicas.
- En la inducción anestésica con la técnica multimodal al igual que la técnica endovenosa ofrecen estabilidad hemodinámica en el grupo poblacional estudiado.
- La técnica multimodal con 1ED₉₅ de cisatracurio comparado con la técnica endovenosa, disminuye el tiempo de reversión espontánea de la RNM, de manera clínica y estadísticamente significativa.
- La técnica multimodal con cisatracurio es una técnica segura en la población estudiada.
- La monitoria de la RNM según TOF no se relaciona con las condiciones de IOT en ninguna de las dos técnicas.

10. RECOMENDACIONES

Basados en los hallazgos de nuestro estudio con relación al posible efecto que puede tener el género sobre la duración de la relajación neuromuscular producida por el cisatracurio, la cual no concuerda con los resultados de estudios previos, recomendamos realizar nuevos estudios que permitan analizar y dilucidar dicha observación.

BIBLIOGRAFÍA

ADAMUS, M; GABRHELIK, T. and MAREK, O. Influence of gender on the course of neuromuscular block following a single bolus dose of cisatracurium or rocuronium. En: European journal of anaesthesiology. 2008. vol.25.

AGUIRRE ARAS, J., et al. Cisatracurio. En: ALVAREZ GOMEZ, J.A., et al. Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva. 2ª ed. Madrid: Arán ediciones, 2000.

BEVAN, David R. Complications of muscle relaxants. En: Seminars in anesthesia. 1995. vol. 14.

_____. Neuromuscular blocking drugs: onset and intubation. En: Journal of clinical anesthesia. 1997. vol. 9.

BRULL, Sorin J. and SILVERMAN, David G. Neuromuscular monitoring and clinical applications: what to do, when, and why? En: Seminars in anesthesia, perioperative medicine and pain. 2002. vol. 21.

_____, _____. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. En: Anesthesia and analgesia. 2010. vol. 111.

_____, _____. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. part II: methods to reduce the risk of residual weakness. En: Anesthesia and analgesia. 2010. vol. 111.

CLAUDIUS, Casper and VIGY-MOGENSEN, Jorgen. Aceleromyography for use in scientific and clinical practice. En: Anesthesiology. 2008. vol. 108.

COLLINS, Linda; PRENTICE, James and VAGHADIA, Himat. Tracheal intubation of outpatients with and without muscle relaxants. En: Canadian journal of anaesthesia. 2000. vol. 47.

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD. Resolución 008430 (4, octubre, 1993). Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Santafé de Bogotá D.C. :El Ministerio,1993. 12 p.

CUTTER, Thomas W. What is the role of neuromuscular blocking drugs in ambulatory anesthesia? En: Current opinion in anaesthesiology. 2002. vol.15.

DEBAENE, Bertrand, et al. Monitoring the onset of neuromuscular block at the orbicularis oculi can predict good intubating conditions during atracurium-induced neuromuscular block. En: Anesthesia and analgesia. 1995. vol. 80.

_____. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. En: Anesthesiology. 2003. vol. 98.

DEWACHTER, Pascale; MOUTON-FAIVRE, Claudie, and EMALA, Charles W. Anaphylaxis and anesthesia. Controversies and new insights. En: Anesthesiology. 2009. vol. 111.

DILGER, James P., et al. Evidence for direct actions of general anesthetics on an ion channel protein. En: Anesthesiology. 1994. vol. 8.

DOMINO, Karen B., et al. Airway injury during anesthesia. En: Anesthesiology. 1999. vol. 91.

DONATI, François. Muscle relaxants: a clinical update. En: Canadian journal of anaesthesia. 2003. vol. 50.

DURMUS, Mahmut, et al. Remifentanil with thiopental for tracheal intubation without muscle relaxants. En: Anesthesia and analgesia. 2003. vol. 96.

EDWARDS, Ralph and ARONSON, Jeffrey K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. En: The lancet. 2000. vol. 356.

ERHAN, Elvan, et al. Propofol - not thiopental or etomidate – with remifentanil provides adequate intubating conditions in the absence of neuromuscular blockade. En: Canadian journal of anaesthesia. 2003. vol. 50.

FUCHS-BUDER, T., et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. En: Acta anaesthesiologica scandinavica. 2007. vol. 51.

GRUNDMANN, U.; MENDKE, T. AND FUCHS-BUDER, T. Onset properties of rocuronium during co-induction of anaesthesia with desflurane and isoflurane or total intravenous anaesthesia. En: Clinical drug investigation. 2000. vol. 20.

HEMMERLING, Thomas M. and LE, Nhien. Brief Review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. En: Canadian journal of anaesthesia. 2007. vol. 54.

_____. and DONATI, François. Neuromuscular blockade at the larynx, the diaphragm and the corrugator supercilii muscle: a review. En: Canadian journal of anaesthesia. 2003. vol. 50.

_____. et al. Simultaneous determination of neuromuscular block at the larynx, diaphragm, adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii muscles. En: British journal of anaesthesia. 2000. vol. 85.

JOO, Hwan S.; PERKS, William J. and BELO, Susan E. Sevoflurane with remifentanyl allows rapid tracheal intubation without neuromuscular blocking agents. En: Canadian journal of anaesthesia. 2001. vol. 48.

KELLY, Robert E., et al. Depression of neuromuscular function in a patient during desflurane anesthesia. En: Anesthesia and analgesia. 1993. vol. 76.

KIM, K.S.; CHUNG, C.W. and SHIN W.J. Cisatracurium neuromuscular block and adductor pollicis and the laryngeal adductor muscles in humans. En: British journal of anaesthesia. 1999. vol. 83.

KIROV, K., et al. Comparison of the neuromuscular blocking effect of cisatracurium and atracurium on the larynx and the adductor pollicis. En: Acta anaesthesiologica scandinavica. 2004. vol. 48.

KOPMAN, A. F. and EIKERMANN, M. Antagonism of non-depolarising neuromuscular block: current practice. En: Anaesthesia. 2009. vol. 64(suppl.1).

LAXENAIRE, Marie-Claire. Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reaction. Fourth multicenter survey. En: Annales Francaises D' Anesthesie et de Reanimation. 1999.vol. 18.

LEUWER, Martin. Do we need muscular blockers in ambulatory anaesthesia? En: Current opinion in anaesthesiology. 2000. vol.13.

LITTLEJOHN, I.H., et al. Intubating conditions following 1R CIS, 1' R CIS atracurium (51W89). A comparison with atracurium. En: Anaesthesia. 1995. vol. 50.

MATTIAS, Paul, et al. Characterization of the interactions between volatile anesthetic and neuromuscular blockers at the muscle nicotinic acetylcholine receptor. En: Anesthesia and analgesia. 2002. vol. 9.

MENCKE, Thomas, et al. Does the timing of tracheal intubation of neuromuscular monitoring decrease laryngeal injury? A randomized, prospective controlled trial. En: Anesthesia and analgesia. 2006. vol. 102.

_____. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation. En: Anesthesiology. 2003. vol. 98.

MERTES, Paul-Michel and LAXENAIRE, Marie Claire. Adverse reactions to neuromuscular blocking agents. En: Current allergy and asthma reports. 2004. vol. 4.

_____, _____. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. En: Minerva anesthesiologica. 2004. vol.70, N.5.

_____, _____. and ALLA, François. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. En: Anesthesiology. 2003. vol. 99.

MURPHY, Glenn S., et al. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. En: Anesthesiology. 2008. vol. 109.

NAGUIB, Mohamed y LIEN, Cynthia A. Farmacología de los miorelajantes y sus antagonistas. En: MILLER, Ronald D. Miller Anestesia. 6 ed. Madrid: Elsevier Churchill Livingstone. 2005.

PAGEL, Paul S., et al. Farmacología cardiovascular. En: MILLER, Ronald D. Miller Anestesia. 6 ed. Madrid: Elsevier Churchill Livingstone. 2005.

PÉRÉON, Yann, et al. The effects of desflurane on the nervous system: from spinal cord to muscles. En: Anesthesia and analgesia. 1999. vol. 89.

PLAUD, Benoit; DEBAENE, Bertrand and DONATI, François. The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. En: Anesthesiology. 2001. vol. 95.

POLLARD, Brian J. Neuromuscular blocking agents and reversal agents. En: Anaesthesia and intensive care medicine. 2005. vol. 6.

RIMANIOL, J.M; KERSUZAN, Y. and DUVALDESTIN, P. Intubating conditions using cisatracurium after induction of anaesthesia with thiopentone. En: Anaesthesia. 1997. vol. 52.

SAMAR, Taha, et al. Propofol is superior to thiopental for intubation without muscle relaxants. En: Canadian journal of anaesthesia. 2005. vol. 52.

SOLTÉSZ, Stefan, et al. Co- induction of anaesthesia with desflurane improves intubating conditions after low-dose rocuronium. En: Clinical drug investigation. 2001. vol.21.

STOUT R.G., et al. The effect of desflurane on rocuronium onset, clinical duration and maintenance requirements. En: Acta Anaesthesiologica Belgica. 2006. vol. 57(4).

SWEN J, et al. Interaction between nondepolarizing neuromuscular blocking agents and inhalational anesthetics. En: Anesthesia and analgesia. 1989. vol. 69.

XUE, F.S., et al. Dose-response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. En: Anesthesia and analgesia. 1997. vol. 85.

WAUD, B.E. and WAUD, D.R. Effects of volatile anesthetics on directly and indirectly stimulated skeletal muscle. En: Anesthesiology. 1979. vol. 50.

WITHINGTON, Davinia E., et al. Potentiation of atracurium neuromuscular blockade by enflurane: time-course of effect. En: Anesthesia and analgesia. 1991. vol. 72.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. Ethical principles for medical research involving human subjects. <<http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>> [citado en Seoul, Octubre 2008].

ANEXO A. Evaluación de condiciones de intubación.

VARIABLE EVALUADA	CLASIFICACIÓN		
	FACIL	REGULAR	DIFICIL
LARINGOSCOPIA			
POSICIÓN Y/O MOVIMIENTO DE LAS CUERDAS VOCALES	ABIERTAS	INTERMEDIAS O CON MOVIMIENTO	CERRADAS
REACCIÓN A LA INSERCIÓN DEL TOT Y/O INSUFLACIÓN DEL NEUMOTAPONADOR	NINGUNA	LIGERA ☐	VIGOROSA O SOSTENIDA ¥

Adaptado de: FUCHS-BUDER, T., et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. En: Acta anaesthesiologica scandinavica. 2007. vol. 51, p.789-808.

† Laringoscopia

Fácil: Mandíbula relajada no hay resistencia a la inserción de la hoja del laringoscopio.

Regular: Mandíbula no completamente relajada, ligera resistencia a la inserción de la hoja del laringoscopio

Difícil: Pobre relajación mandibular, resistencia activa del paciente a la laringoscopia

☐ Uno a dos movimientos o contracciones de menos de 5 segundos de duración.

¥ Mas de 2 contracciones y/o movimientos de más de 5 segundos de duración

CONDICIONES DE INTUBACIÓN

EXCELENTES	Todas las variables son excelentes
BUENAS	Todas las variables son excelentes o buenas
POBRES	La presencia de una única variable listada bajo "pobre"

Adaptado de: FUCHS-BUDER, T., et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: The Stockholm revision. En: Acta anaesthesiologica scandinavica. 2007. vol. 51, p.789-808.

CONDICIONES DE INTUBACIÓN

ACEPTABLES	Condiciones de intubación excelentes o buenas
NO ACEPTABLES	Condiciones de intubación pobres

Adaptado de: FUCHS-BUDER, T., et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: The Stockholm revision. En: Acta anaesthesiologica scandinavica. 2007. vol. 51, p.789-808.

ANEXO B. Clasificación American Society of Anaesthesiologists (ASA)

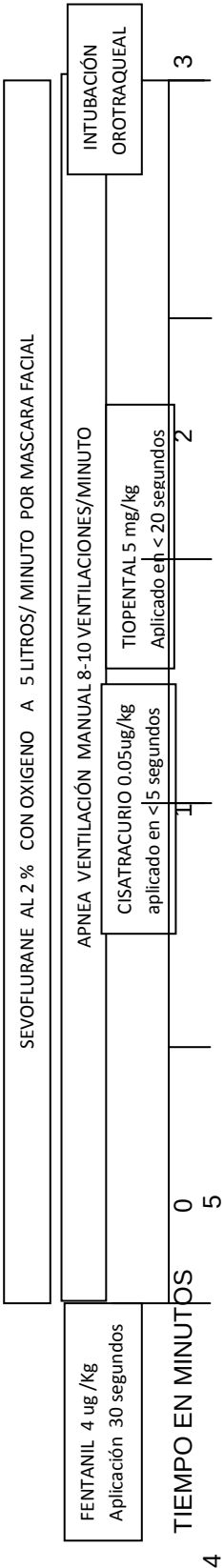
Clase ASA	DEFINICIÓN
1	Paciente sano, que no tiene enfermedad fuera de su proceso quirúrgico.
2	Paciente con enfermedad sistémica leve a moderada, causada por la condición quirúrgica o por otro proceso patológico, medicamente controlada.
3	Paciente con enfermedad sistémica severa la cual limita la actividad, pero no es incapacitante.
4	Paciente con enfermedad sistémica severa incapacitante que es una constante amenaza para la vida.
5	Paciente moribundo, no se espera sobreviva 24 horas con o sin cirugía.
6	Paciente previamente sano, con daño cerebral agudo e irreversible.
E	Indica cirugía de emergencia para cualquier clase.

Tomada y adaptada de COHEN, M. M.; DUNCAN, P. G. and TATE, R.B. JAMA. 1988. vol. 260.p.2859.

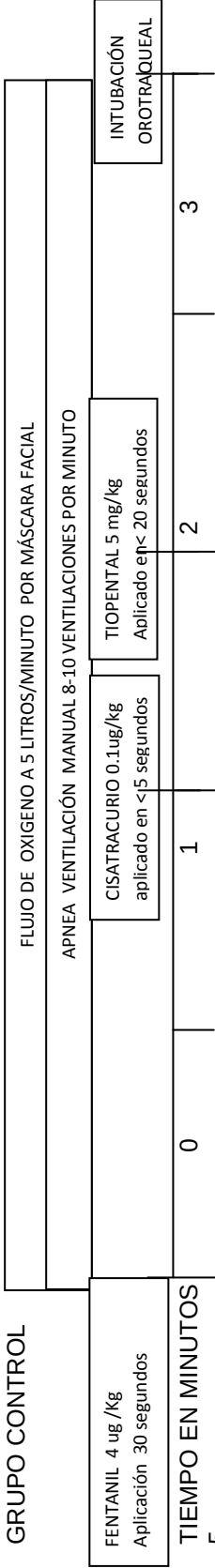
ANEXO C. Asignación de pacientes aleatorizada por bloques de cuatro

A	A	B	B		A	B	A	B		A	B	B	A
B	B	A	A		B	A	B	A		B	A	A	B
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
B	A	A	B	A	B	A	B	A	B	B	A	B	A
15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
B	A	A	B	B	A	B	B	A	A	A	A	B	B
29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
A	B	A	B	A	B	B	A	B	A	B	A	B	B
43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56
A	A	B	A	A	B	A	B	A	B	B	A	A	B
57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
B	B	A	A	A	B	B	A	A	A	B	B	B	A
71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
B	A	A	B	A	B	B	A	B	A	A	A	B	B
85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98
A	B	B	A	B	A	A	B	B	B	A	A	A	A
99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112
B	B	B	A	B	A	A	B	A	B	B	A	A	B
113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126
B	B	A	A	A	B	B	A	A	B	A	B	A	A
127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140
B	B	B	A	A	B	B	B	A	A	B	A	B	A
141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154
A	B	B	A	B	A	B	A	A	A	B	B	A	B
155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168
A	B	B	A	A	B	A	B	B	A	B	B	A	A
169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182
B	B	A	A	B	A	A	B	A	A	B	B	A	B
183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196
B	A	A	B	A	B	B	A	B	A	A	B	A	B
197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210
A	B	B	A	A	A	B	B	B	A	A	B	B	B
211	212	213	214	215	216								
A	A	B	A	B	A								

ANEXO D. Secuencia en el tiempo de la inducción anestésica.
GRUPO INTERVENIDO



GRUPO CONTROL



ug/kg = microgramos por kilo de peso. mg /kg = miligramos por kilo de peso.

ANEXO E. Formato de recolección de datos.

Nombre: _____ Edad _____

M	F
---	---

Género: Dirección: _____

Ciudad: _____

I	II
---	----

Teléfono _____ ASA _____

DATOS GENERALES

Peso _____ kg Talla _____ IMC _____ Apertura oral _____
Distancia tiromentoniana _____

Distancia mentoesternal _____

Diagnóstico Pr QK _____

Intervención _____

VARIABLES HEMODINÁMICAS

Tensión arterial Basal _____ TAS _____ TAD _____
TAM _____ Frecuencia cardíaca basal _____

INDUCCIÓN HORA DE INICIO _____

TIEMPO	TAS	TAD	TAM	FC
INICIO DE LA INDUCCION(APLICACIÓN DE FNT)				
1 MIN ANTES DE IOT(1 MIN POSTERIOR DOSIS DE TPS)				
1 MIN POSTERIOR A IOT				
5 MIN POSTERIOR A IOT				

EVENTOS DURANTE LA INDUCCIÓN _____

TOF AL MOMENTO DE LA INTUBACIÓN _____

CONDICIONES DE INTUBACIÓN

LARINGOSCOPIA	FACIL	INTERMEDIA	DIFICIL
CUERDAS VOCAL	ABIERTAS	INTERMEDIAS	CERRADAS
TOS/DIAFRAGMA	NINGUNA	INTERMEDIO	VIGOROSA

DOSIS

SI	NO
----	----

 DE RESCATE

TOF AL MOMENTO DE DOSIS DE RNM DE REFUERZO _____ TIEMPO
TRANSCURRIDO DESDE LA INDUCCIÓN (MINUTOS) _____

TOF AL MOMENTO DE REVERSIÓN FARMACOLÓGICA _____ TIEMPO
TRANSCURRIDO DESDE LA INDUCCIÓN (MINUTOS) _____

HORA DE FINALIZACIÓN CIRUGÍA _____

ANEXO F. Validez interna base de datos

VALIDATE DUPLICATE DATA FILES REPORT

=====

Report generated 2. Ago 2010 01:00 p.m.

Data file 1:

File name: F:\TESIS GRADO2010\BASE DE DATOS.TESIS\Final\am.rec
File label: Técnica anestésica de inducción multimodal
File date: 2. Ago 2010 12:57 p.m.
Records total: 210

Data file 2

File name: F:\TESIS GRADO2010\BASE DE DATOS.TESIS\Final\on.rec
File label: Técnica anestésica de inducción multimodal
File date: 2. Ago 2010 12:57 p.m.
Records total: 210

Options for validation:

Ignore deleted records: Yes
Ignore text fields: No
Ignore letter-case in text fields: No
Report differences in field types: No
Ignore missing records in data file 2: No

Fields in both data files that were used in the validation:

ID,GRUPOTTO,EDAD,GENERO,ASA,PESO,TALLA,ESPECIALID,PASBASAL,PAMBASAL,
FCBASAL,PASINICIOI,PAMINICIOI,FCINICIOIN,PAS1MPREIO,PAM1MPREIO,
FC1MPREIOT,PAS1MPOSIO,PAM1MPOSIO,FC1MPOSIO,PAS5MPOSIO,PAM5MPOSIO,
FC5MPOSIO,EVENTOSIND,TOFIOT,LARINGOSCO,CUERDASVOC,TOSDIAFRAG,
CONDICIONI,CONDIOTACE,DORESCATE,TOFRNMREFU,TALREFUERZ,TOFRNMFCO,
TALFCO,TREVESPONT,TDURACIONC

Fields excluded from data file 1:

None

Fields excluded from data file 2:

None

Fields used as index keys:

ID

RESULTS OF VALIDATION:

Records missing in data file 1: 0
Records missing in data file 2: 0

Number of common records found: 210
Number of fields checked per record: 37
Total number of fields checked: 7770

0 out of 210 records had errors (0.00 pct.)

0 out of 7770 fields had errors (0.00 pct.)

DATA FILE 1 | DATA FILE 2

The data in the two data files are the same, given the selected options

ANEXO G. Consentimiento informado

Fecha ____/____/____ Nombre: _____
HC _____
Documento ____ de identificación: _____ de: _____

INFORMACION PARA EL PACIENTE

El postgrado de Anestesiología de la Universidad Industrial de Santander (UIS), a través de sus residentes, quieren invitarlo a participar de un estudio diseñado para comparar la eficacia de dos formas de dar inicio al acto anestésico al cual Ud. debe ser sometido. A este procedimiento se le llama "Inducción anestésica", el cual permite colocar una cánula (tubo endotraqueal) en su tráquea, para poder administrarle la anestesia de una forma muy segura. Dicho estudio se trata de un ensayo clínico controlado, al que se ha titulado **"INDUCCIÓN ANESTÉSICA MULTIMODAL USANDO CISATRACURIO A BAJAS DOSIS VERSUS INDUCCIÓN ENDOVENOSA. COMPARACIÓN DE CONDICIONES DE INTUBACIÓN"**. Esta investigación sigue los principios éticos de la normatividad internacional vigente consignada en la Declaración de Helsinki 2008 y en la normatividad nacional en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993. Inicialmente, el protocolo fue evaluado por el comité de Postgrado de Anestesiología y Reanimación y estudiado y aprobado por el Comité de Ética Interinstitucional UIS-Hospital Universitario de Santander (HUS).

La información que aporte este estudio, nos ayudará a optar por la técnica de inducción anestésica que mejores condiciones de intubación le brinde a pacientes como usted .

TIPO DE ESTUDIO PROCEDIMIENTOS Y RIESGOS

De acuerdo con la Resolución N.008430 de 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud, Título II, Artículo 11, el presente estudio está clasificado como Investigación con riesgo mayor que el mínimo, al proponerse una técnica de inducción anestésica, en la que se utiliza una asignación aleatoria de pacientes a esquemas terapéuticos, pero con uso de medicamentos de amplio margen terapéutico aprobados por el INVIMA y cumpliéndose las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas para los mismos.

Para poder evaluar la eficacia de ésta técnica de inducción, usted quedará asignado de forma aleatoria (al azar) a uno de los dos grupos establecidos y no tendrá conocimiento de dicha asignación ni su contenido.

Se utilizarán los siguientes medicamentos utilizados en la práctica común en anestesiología: fentanil, tiopental, Cisatracurio, y gas anestésico sevoflurano, medicamentos que están aprobados por el Ministerio de Protección Social para su empleo por profesionales en Anestesiología y Reanimación

Si usted acepta participar en el estudio y según el grupo al que esté asignado(a) se le aplicarán los medicamentos al inicio de la anestesia. Igualmente se le realizará seguimiento por médico especialista en anestesiología y reanimación de las complicaciones o incidentes que se pudieran derivar de la intervención en estudio, durante su estancia en el servicio de Quirófanos y Sala de Recuperación.

Los riesgos inherentes a la intervención en estudio son los mismos riesgos de cualquier persona sometida a anestesia general: dificultad para ventilar e intubar, alergia medicamentosa, labilidad hemodinámica post inducción o intubación, ya que se usarán los mismos medicamentos y a dosis terapéuticas convencionales y recomendadas por la literatura científica.

En cualquier circunstancia, el anestesiólogo asignado a su cirugía y los investigadores estaremos atentos a intervenir con el fin de proporcionar atención inmediata.

BENEFICIOS Y COMPENSACIÓN. Se le informa que no recibirá dinero alguno por su participación y que el presente estudio no está patrocinado por ninguna casa fabricante de los medicamentos que se utilizarán.

Los resultados del presente estudio servirán para aplicaciones posteriores en pacientes de características similares a las suyas.

Los medicamentos empleados en el estudio no le acarrearán costos adicionales a su cirugía.

RESPONSABILIDADES DEL PACIENTE. Si acepta participar, usted debe permitir la realización de la intervención farmacológica que propone el presente estudio.

ALTERNATIVAS. Si usted elige no participar en el estudio, el médico especialista en anestesia asignado para su cirugía escogerá la técnica de inducción anestésica de acuerdo a su juicio clínico.

CONFIDENCIALIDAD. Solo su doctor y sus colaboradores sabrán que usted está participando en el estudio, los registros que se hagan se harán identificándolo solo con un código y no con su nombre. Si los resultados de este estudio son publicados, en todo momento se mantendrá el secreto profesional y no será identificado por su nombre o se revelará su identidad.

TERMINACIÓN DEL ESTUDIO. Usted entiende que su participación en el estudio es voluntaria. En cualquier momento antes del acto anestésico puede retirar su consentimiento a participar en el estudio, sin que su tratamiento se afecte de parte del médico o del hospital.

Su médico también podrá detener el estudio por razones médicas o cuando el riesgo de continuar el estudio supere el beneficio.

ACEPTACIÓN. La Resolución 008430 del Ministerio de Salud Nacional exige consignar el nombre del paciente o participante, su firma o huella digital, su identificación personal. Exige también la firma de dos testigos con su nombre, dirección y fecha de la firma y que indique su parentesco con el paciente. El médico o el responsable de obtener el consentimiento informado debe firmar y consignar sus datos de identificación personal, lugar y fecha de obtención del consentimiento.

Por lo tanto, y de acuerdo a las anteriores explicaciones, declaro que recibí amplia información así como respuestas a mis preguntas y se me dio la oportunidad de analizar la situación para tomar la decisión de participar.

Entiendo, acepto y autorizo participar en el estudio titulado: "INDUCCIÓN ANESTÉSICA MULTIMODAL USANDO CISATRACURIO A BAJAS DOSIS VESUS INDUCCIÓN ENDOVENOSA. COMPARACIÓN DE CONDICIONES DE INTUBACIÓN".

**Nombre del participante
o su representante legal**

Firma

La firma puede ser sustituida por la huella digital en los casos que así se amerite

Huella
digital

Nombre del testigo 1

Firma

Dirección _____ Tel.: _____

Relación que guarda con el participante _____

Firma _____

Nombre del testigo 2

Dirección _____ Tel.: _____

Relación que guarda con el participante _____

Fecha de la firma _____

Firma _____

Nombre del Investigador que brindo el consentimiento Informado.

PERSONAS A CONTACTAR Y RESPONSABLES DEL ESTUDIO

Para cualquier inquietud relacionada con sus derechos y deberes inherentes a la participación en este estudio puede comunicarse con:

- | | |
|----------------------------------|-----------------|
| 1. Dra. Olga Natalia López Otero | cel. 3005663797 |
| 2. Dra. Ana Milena Álvarez Acuña | cel. 3168856791 |

CONTACTO COMITÉ DE ÉTICA: Para preguntas o aclaraciones acerca de los aspectos éticos de ésta investigación pueden comunicarse con DR ALEXANDER PINZÓN AMADO, Director del Comité de Ética para la Investigación Científica de la Facultad de Salud de la UIS, o con cualquiera de los miembros del comité, al teléfono 6325000 extensión 3145.

ANEXO H. Lista de abreviaturas

DE₉₅ (Dosis efectiva noventa y cinco)
IOT (Intubación orotraqueal)
MRNM (Monitoria de la relajación neuromuscular)
Mg/kg (miligramos por kilogramo de peso)
PAM (Presión arterial media)
PAMb (Presión arterial media basal)
PAS (Presión arterial sistólica)
PASb (Presión arterial sistólica basal)
Pre IOT (Pre- intubación orotraqueal)
Pos IOT (Pos- intubación orotraqueal)
RNM (Relajante neuromuscular)
RNMs (Relajantes neuromusculares)

rRNM (Relajación neuromuscular)
ug/kg (microgramos por kilogramo de peso)
TOT (tubo orotraqueal)
TOF (tren of four)